

UNIVERSITÀ DI PISA



DIPARTIMENTO DI FARMACIA

Scuola di Specializzazione in
FARMACIA OSPEDALIERA

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**“Farmaci Respiratori per via Inalatoria nella Terapia
della BPCO come Prodotti Combinati Dispositivo
Medico/Sostanza Medicinale:
Aspetti Normativi”**

Relatori

Prof.ssa Maria Cristina Breschi

Dott. Tiberio Corona

Candidato

Dott.ssa Sara Felici

Anno accademico 2013/2014

INDICE

Introduzione.....	1
LINEE GUIDA.....	1
GINA.....	1
GOLD.....	3
ASMA vs BPCO.....	4
BPCO: DIAGNOSI, VALUTAZIONE DI GRAVITA' E OPZIONI TERAPEUTICHE.....	6
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE.....	12
Medicinale Equivalente e Bioequivalenza.....	13
Copertura Brevettuale dei Medicinali.....	27
Copertura Brevettuale dei Devices.....	31
Liste di Trasparenza AIFA: Sostituibilità dei Farmaci Respiratori.....	39
Farmaci per Via Aerosolica.....	40
NEBULIZZATORI DI PICCOLO VOLUME (SVN).....	45
Vantaggi e Svantaggi degli SVN.....	45
Tipi di SVN.....	46
Fattori che Influenzano la Performance del Nebulizzatore Jet e l'Erogazione di Aerosol.....	47
Aerosol in Somministrazione Continua.....	54
INALATORI.....	55
AEROSOL PREDOSATI.....	56
Vantaggi e Svantaggi dei pMDI.....	57
Tipi di pMDI.....	57
Fattori che Influenzano il Funzionamento dei pMDI e la Dose Rilasciata.....	61
DISPOSITIVI ACCESSORI PER pMDI.....	66
INALATORI DI POLVERE SECCA.....	68
Vantaggi e Svantaggi dei DPI.....	69
Tipi di DPI.....	69
Fattori che Influenzano il Funzionamento dei DPI e l'Erogazione.....	72
CRITERI DI SELEZIONE DEI DISPOSITIVI PER AEROSOL.....	77
Fattori Correlati al Paziente.....	77
Fattori Correlati al Farmaco.....	77
Educare i Pazienti all'Uso Corretto dei Dispositivi per l'Aerosolterapia.....	78
Errori Comuni nell'Utilizzo dei pMDI.....	81
Errori Comuni nell'Utilizzo delle Camere Spaziatrici/Distanziatori.....	81
Errori Comuni nell'Utilizzo dei DPI.....	82
Errori Comuni nell'Utilizzo dei Nebulizzatori.....	82
Istruire e Valutare i Pazienti nell'Utilizzo dei Dispositivi per Inalazione.....	82
Funzionamento dei Principali Inalatori di Polvere Secca (DPI) ed Inalatori Predosati (pMDI) in Commercio in Italia per il Trattamento della BPCO.....	83
Confronto delle Caratteristiche dei Principali Inalatori di Polvere Secca (DPI) ed Inalatori Predosati (pMDI) in Commercio in Italia per il Trattamento della BPCO.....	92
Conclusioni.....	97
Bibliografia.....	100

Introduzione

La maggior parte dei farmaci respiratori per via inalatoria presenti in commercio vengono impiegati nel trattamento di asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Le principali linee guida internazionali di riferimento per il trattamento di queste patologie respiratorie sono, rispettivamente, le GINA (Global Initiative for Asthma) e le GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).

LINEE GUIDA

GINA

Le linee guida GINA 2014 definiscono l'asma come una malattia eterogenea, caratterizzata generalmente da un'inflammatione cronica delle vie aeree; l'asma è una patologia cronica comune e potenzialmente grave che può essere controllata ma non curata. Questa malattia è causa di sintomi come il respiro sibilante, la dispnea (respiro corto), la costrizione toracica e la tosse, che possono variare nel tempo nella loro comparsa, frequenza ed intensità. I sintomi sono associati ad un flusso respiratorio variabile, ovvero la difficoltà nell'espellere l'aria fuori dai polmoni a causa di broncocostrizione (restringimento delle vie aeree), ispessimento della parete delle vie aeree ed aumento del secreto mucoso. I sintomi possono essere scatenati o peggiorati da fattori come infezioni virali, allergeni, fumo di tabacco, esercizio fisico e stress.

L'asma può essere efficacemente trattata e quando è ben controllata il paziente può non presentare più sintomi né diurni né notturni, ridurre o eliminare la terapia al bisogno, avere una vita produttiva e fisicamente attiva, avere una funzione polmonare normale o vicina alla norma ed evitare attacchi d'asma gravi (chiamati anche riacutizzazioni o crisi asmatiche)¹.

ASMA: DIAGNOSI

Le linee guida GINA 2014 riportano che la diagnosi di asma dovrebbe basarsi su pattern di sintomi caratteristici e limitazione al flusso aereo variabile evidenziata dal test di reversibilità con broncodilatatore o da altri test. E' necessario documentare le caratteristiche del paziente indicative per la diagnosi di asma preferibilmente prima di iniziare un trattamento per il

controllo dell'asma (è spesso più difficile confermare la diagnosi di asma se il trattamento è già stato iniziato). L'asma è generalmente caratterizzata da infiammazione delle vie aeree ed iperreattività, ma queste non sono necessarie o sufficienti per porre diagnosi di asma.

Nella valutazione della sintomatologia è necessario prendere in considerazione una maggiore probabilità che i sintomi siano dovuti ad asma se: è presente l'associazione di più sintomi (respiro sibilante, respiro corto, tosse, costrizione toracica); la sintomatologia peggiora spesso di notte o di primo mattino; i sintomi variano molto in intensità e nel tempo; i sintomi sono scatenati da infezioni virali, esercizio, esposizione ad allergeni, cambiamenti climatici, risate, irritanti (fumo, odori forti ecc). Al contrario si ha minore probabilità che i sintomi siano dovuti ad asma se il paziente presenta: tosse isolata senza altri sintomi respiratori; produzione cronica di espettorato; respiro corto associato a capogiri, sensazione di testa vuota o formicolii in sede periferica; dolore toracico; dispnea indotta da esercizio fisico associata a rumori inspiratori (stridore)¹.

Per confermare la presenza di una limitazione al flusso aereo due parametri molto importanti sono la Capacità Vitale Forzata (CVF, acronimo inglese FVC; volume d'aria espirato dai polmoni passando da un'inspirazione forzata ad un'espiazione forzata) e il Volume Espiratorio Massimo nel 1° secondo (VEMS, acronimo inglese FEV1; volume di aria che viene emessa nel primo secondo di una manovra di espirazione forzata).

Il rapporto VEMS/CVF (FEV1/FVC), chiamato indice di Tiffenau, è un importante indice per distinguere le alterazioni spirometriche ostruttive (se <70%) da quelle restrittive (se >70%). La CVF (FVC) e il VEMS (FEV1) variano in rapporto a sesso, età ed altezza sulla base dei quali vengono calcolati i valori teorici per ciascun individuo.

Per confermare la presenza di una limitazione al flusso aereo è necessario documentare la riduzione di FEV1/FVC (il rapporto FEV1/FVC è normale se >0.75-0.80 negli adulti sani e >0.90 nei bambini) e confermare che la variabilità della funzionalità polmonare è maggiore rispetto a quella dei soggetti sani (una variabilità maggiore o più volte documentata rafforza la probabilità di diagnosi di asma; valutare la presenza di un'ampia reversibilità con broncodilatatore - adulti: aumento del FEV1 >12% e >200 ml e bambini: aumento > 12% del predetto -; valutare la presenza di un'ampia variabilità diurna rilevata con il monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF), misurato almeno due volte al giorno per 1-2 settimane; valutare la presenza di un aumento significativo del FEV1 o del PEF dopo 4 settimane di terapia per il controllo dell'asma; infine, se i test iniziali sono negativi, ripetere quando il paziente è sintomatico, o quando non è in trattamento con broncodilatatori e fare riferimento a prove complementari).

Infine il paziente deve essere sottoposto ad un esame obiettivo. L'esame obiettivo nei pazienti asmatici è spesso normale; il reperto più frequente è il respiro sibilante all'auscultazione, soprattutto in espirazione forzata. Tuttavia, è necessario precisare che il respiro sibilante si riscontra anche in altre condizioni, come infezioni respiratorie, BPCO, disfunzione delle vie aeree superiori, ostruzioni endobronchiali, inalazione di corpo estraneo. Inoltre, può essere assente durante le riacutizzazioni di asma grave ('torace silente')¹.

GOLD

Le linee guida GOLD 2014 definiscono la BPCO come una malattia frequente, prevenibile e trattabile, caratterizzata da una limitazione persistente al flusso aereo e non completamente reversibile, che è in genere evolutiva e si associa ad un'aumentata risposta infiammatoria cronica agli inquinanti inalatori a carico delle vie aeree e dei polmoni. I meccanismi di sviluppo dell'ostruzione bronchiale nella BPCO coinvolgono le piccole vie aeree (infiammazione, fibrosi delle pareti, tappi intraluminali, aumento delle resistenze) e la distruzione del parenchima polmonare (perdita di attacchi alveolari e bronchioli respiratori, riduzione della forza di retrazione elastica) con conseguente limitazione al flusso aereo. I fattori di rischio della BPCO possono essere suddivisi in: esposizione ad inquinanti (fumo di tabacco, polveri organiche ed inorganiche di origine lavorativa, inquinamento domestico legato alla cottura di alimenti e al riscaldamento di ambienti poco ventilati con uso di biocarburanti, inquinamento atmosferico) e fattori genetici (alterati sviluppo e crescita dell'apparato respiratorio, sesso, età, infezioni respiratorie, stato socio-economico, asma/iperreattività bronchiale, bronchite cronica).

La BPCO è una patologia cronica e progressiva dell'adulto che costituisce un'importante causa di morbidità e mortalità a livello mondiale. Si ritiene che l'impatto della BPCO continuerà a crescere nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e al progressivo invecchiamento della popolazione. Inoltre, la BPCO ha importanti ripercussioni economiche².

Nessuno dei farmaci usati nella BPCO, compresi gli steroidi inalatori, arresta la progressiva perdita di funzione respiratoria che caratterizza l'evoluzione della malattia. La terapia dunque si propone l'obiettivo di alleviare i sintomi, migliorare la resistenza allo sforzo e ridurre le riacutizzazioni rallentando la progressione della malattia.

Nei paesi industrializzati, il fumo di sigaretta è la causa più importante di BPCO (oltre l'80% dei casi, anche se solo un fumatore su 5 sviluppa la malattia): smettere di fumare costituisce un intervento fondamentale per rallentarne l'evoluzione³.

BPCO: DIAGNOSI

L'esame spirometrico è indispensabile per confermare la diagnosi e la stadiazione della BPCO, sulla base di due parametri CVF (FVC) e VEMS (FEV1).

Come riportato precedentemente, il rapporto VEMS/CVF, chiamato indice di Tiffenau, è un importante indice per distinguere le alterazioni spirometriche ostruttive (se $<70\%$) da quelle restrittive (se $>70\%$).

Il Test di reversibilità con broncodilatatore è un test utilizzato negli studi clinici; il suo uso nella diagnostica corrente non è univoco:

- misura il cambiamento del VEMS (FEV1) dopo 15-30 minuti dall'assunzione di 2 puff di salbutamolo (pari a 400 mcg);
- consente di individuare la quota di broncospasmo reversibile. Un incremento del 12-15% del VEMS (FEV1) basale o di almeno 200 ml in valore assoluto può essere indicativo di asma.

L'uso di broncodilatatori deve essere evitato prima dell'esame (per 4-6 ore per i broncodilatatori a breve durata d'azione e per almeno 12 ore per quelli a lunga durata).

Un test indicato in caso di esacerbazione e nella patologia molto grave, al fine di poter prescrivere l'ossigeno terapia, è l'emogasanalisi (EGA). Vengono effettuate EGA durante respirazione di O₂ a bassa concentrazione, ad alta concentrazione e EGA prima e dopo iperventilazione³.

ASMA vs BPCO

Le linee guida GOLD 2014 riportano alcune differenze che si presentano tra asma e BPCO; l'asma ha inizio in età giovanile (spesso infanzia), presenta sintomi ampiamente variabili di giorno in giorno e prevalenti di notte o al mattino presto, è associata ad allergia, rinite e/o eczema, infine esiste una familiarità per l'asma. Al contrario, la BPCO ha inizio in età adulta, i sintomi sono lentamente ingravescenti e spesso è presente nell'anamnesi del paziente una lunga storia di fumo di sigaretta².

Sia la BPCO che l'asma sono ostruzioni croniche delle vie aeree, hanno sintomi comuni e spesso compaiono entrambe nello stesso paziente. Asma e BPCO comportano infiammazione delle vie aeree ma le caratteristiche intrinseche di tale infiammazione sono molto diverse, e di conseguenza anche la risposta al trattamento. Nell'asma i mastociti, gli eosinofili, le cellule epiteliali, i macrofagi e i linfociti T attivati sono tutti caratteristiche chiave del processo infiammatorio. Queste cellule agiscono sulle vie aeree provocando infiammazione, direttamente o attraverso meccanismi neurali. Al contrario nella BPCO il tipo di infiammazione è diverso da quello dell'asma, con un incremento dei neutrofili, macrofagi e

linfociti T. I pazienti con BPCO mostrano una scarsa risposta ai corticosteroidi e hanno un modello di infiammazione in gran parte steroide resistente. Mentre la limitazione alle vie aeree nell'asma è spesso completamente reversibile, spontaneamente o con trattamento, nella BPCO non è mai completamente reversibile e di norma, se continua l'esposizione ad agenti nocivi, è progressiva⁴.

Esiste certamente una sovrapposizione tra asma e BPCO; è provato che l'asma persistente può portare ad un'alterazione della struttura delle vie aeree e ad una parziale irreversibilità. Soggetti con asma esposti ad agenti nocivi, causa di BPCO, possono sviluppare una sovrapposizione di infiammazioni tipiche dell'asma e della BPCO.

Nell'approccio clinico alla patologia respiratoria ostruttiva, è fondamentale una diagnosi differenziale fra le tre entità patologiche che la costituiscono e cioè la bronchite cronica, l'enfisema polmonare (raccolte nella definizione di BPCO) e l'asma. La maggiore, nell'asma, o minore, nella BPCO, reversibilità della broncocostrizione condizionano un differente approccio terapeutico.

Nella *Tabella 1* sono presentate le differenze fisiopatologiche tra le due condizioni cliniche che possono contribuire a spiegare le differenze di impatto delle terapie³.

Tabella 1. Asma e BPCO: differenze fisiopatologiche

	Asma	BPCO
Tipo di infiammazione e meccanismi cellulari	Flogosi allergica (sensibile a steroidi)	Flogosi cronica ossidativa (poco sensibile a steroidi)
Modificazioni anatomiche	<ul style="list-style-type: none"> • Flogosi bronchiale • Secrezione di muco modesta e sporadica 	<ul style="list-style-type: none"> • Deformazione bronchiale e distruzione polmonare • Ipersecrezione di muco
Broncospasmo	Elevato e reversibile	Modesto e poco reversibile
Risposta a lungo termine ai farmaci inalatori vs placebo (variazioni del VEMS o FEV₁)		
β₂-agonisti a breve durata	+ 180 ÷ 250 mL	+ 140 mL
β₂-agonisti a lunga durata	+ 280 ÷ 370 mL	+ 60 ÷ 90 mL
Fluticasone 500-1.000 mcg/die	+ 430 ÷ 530 mL	+ 10 ÷ 40 mL
Budesonide 800 mcg/die	+ 4,7% di valore teorico	+ 0,8% di valore teorico
Cortisonico + β₂-agonista	+200 ÷ 275 mL	+ 130 mL
Anticolinergici a breve durata	uso sporadico	+ 136 mL
Anticolinergici a lunga durata	non indicati	+ 120 mL

Il test di broncodilatazione farmacologica può essere effettuato sia per la diagnosi di asma che di BPCO. Nel primo caso si avrà un'ostruzione frequentemente reversibile, mentre nel secondo caso l'ostruzione è scarsamente reversibile. Questo tipo di analisi quindi permette una diagnosi differenziale in base all'esito.

Un test che non è indicato per la BPCO ma lo è per l'asma è il test alla metacolina che valuta l'iperreattività bronchiale. Andrebbe infatti effettuato quando si sospetta una patologia asmatica. Nel caso di BPCO potrebbe essere effettuato con risultati negativi, tuttavia le linee guida non lo indicano tra i test effettuabili per stabilire la diagnosi. Malgrado non venga effettuato molto spesso, in caso di mancanza di diagnosi certa di BPCO, questo test potrebbe dare delle indicazioni di sospetta asma e fare escludere la patologia cronica ostruttiva.

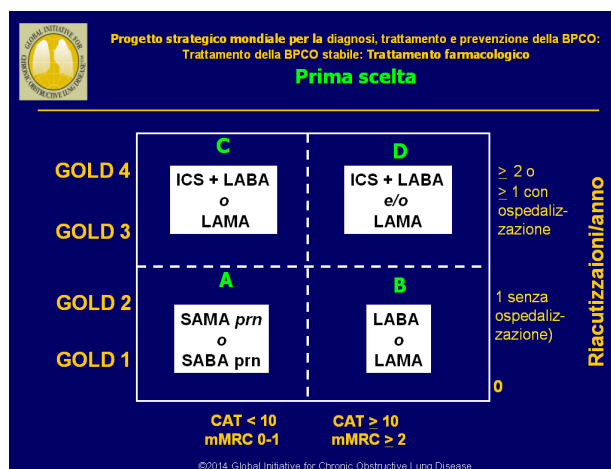
BPCO: DIAGNOSI, VALUTAZIONE DI GRAVITA' E OPZIONI TERAPEUTICHE

Le linee guida GOLD 2011 hanno introdotto delle novità, presenti anche nelle GOLD 2014, per quanto riguarda la classificazione dei pazienti affetti da BPCO.

Le GOLD 2011 ribadiscono il ruolo centrale della spirometria nella diagnosi di BPCO, che si conferma in presenza di un indice di Tiffeneau (rapporto VEMS/CVF) $<70\%$ post-broncodilatatore (ove possibile, i valori spirometrici misurati vanno comparati coi valori normali età-correlati al fine di evitare sovra-diagnosi negli anziani). La limitazione del flusso aereo resta il punto fermo caratterizzante la malattia, pertanto nelle edizioni GOLD precedenti veniva proposta una classificazione di gravità della BPCO in 4 stadi (lieve, moderato, grave, molto grave), usando i quattro limiti di gravità dati dal VEMS: maggiore o uguale all'80% (GOLD 1) del teorico o inferiore rispettivamente a 80% (GOLD 2), 50% (GOLD 3) e 30% (GOLD 4) del teorico (VEMS misurato post-broncodilatatore). Le linee guida GOLD 2011 mantengono la vecchia classificazione spirometrica, come solido approccio predittivo del rischio di importanti eventi futuri, quali riacutizzazioni e mortalità. Ma accanto a questa danno grande rilievo ad altre importanti condizioni, quali il livello dei sintomi riferiti dal paziente, il rischio di riacutizzazioni e la presenza di comorbidità. Per la valutazione più oggettiva dei sintomi, si raccomanda l'utilizzo del questionario modificato del British Medical Research Council (mMRC), che valuta la disabilità dovuta alla dispnea o, in alternativa, del COPD Assessment Test (CAT) che esplora in modo più ampio l'impatto della BPCO sulla vita quotidiana del paziente. Inoltre, le GOLD 2011 includono la valutazione della frequenza delle riacutizzazioni e dell'eventuale ospedalizzazione in seguito a riacutizzazione quali fattori di rischio di cui tener conto unitamente al precedente criterio spirometrico. A differenza delle edizioni GOLD precedenti, nelle quali le raccomandazioni terapeutiche si basavano quasi esclusivamente sulle alterazioni spirometriche, oggi viene proposta una valutazione più complessiva e multidimensionale, del paziente. Sotto questa nuova luce, vengono identificati quattro diversi gruppi di pazienti (A-Basso rischio, Sintomi lievi; B-Basso rischio, Sintomi

gravi; C-Alto rischio, Sintomi lievi; D-Alto rischio, Sintomi gravi) derivati dalla correlazione tra l'entità della sintomatologia e un determinato livello di rischio (valutato attraverso la classificazione GOLD di gravità dell'ostruzione bronchiale e l'anamnesi di riacutizzazioni), da cui discendono differenti raccomandazioni terapeutiche, appropriate per ciascuna classe (Tabella 2³). Viene infatti ora introdotta una visione più completa del paziente, non limitata esclusivamente alla valutazione funzionale della patologia respiratoria, ma estesa al suo vissuto (i sintomi), alle sue condizioni generali (le comorbidità) e alla sua storia clinica (le riacutizzazioni)⁵.

Tabella 2. Trattamento farmacologico di prima scelta nella BPCO stabile, linee guida GOLD 2014



La scelta del trattamento dipende sia dalla disponibilità dei farmaci che dalla risposta individuale sia in termini di efficacia che di effetti collaterali².

In base a quanto riportato nelle linee guida GOLD 2014 il trattamento della BPCO stabile può essere suddiviso in non farmacologico e farmacologico.

Gli aspetti fondamentali della prevenzione e cura della BPCO sono l'identificazione e riduzione dei fattori di rischio.

I punti chiave delle opzioni terapeutiche della BPCO comprendono la cessazione del fumo di sigaretta, azione che ha la capacità maggiore di modificare la storia naturale della BPCO; pertanto gli operatori sanitari dovrebbero consigliare la cessazione del fumo ai pazienti che ancora presentano tale abitudine. L'uso di farmaci sostituti della nicotina che consentono di aumentare la durata dell'astinenza dal fumo di tabacco. Inoltre, in tutti i pazienti affetti da BPCO l'attività fisica risulta benefica e va ripetutamente incoraggiata².


Infine, un'appropriata terapia farmacologica consente di alleviare i sintomi della BPCO, ridurre frequenza e gravità delle riacutizzazioni e di migliorare la qualità della vita e la

tolleranza allo sforzo. Ai pazienti dovrebbero essere offerte, in accordo alle indicazioni delle autorità sanitarie locali, le vaccinazioni antiinfluenzale e antipneumococcica.

Nessun trattamento ad oggi disponibile è in grado di arrestare il declino funzionale respiratorio a lungo termine².

Il trattamento non farmacologico prevede, come riportato in *Tabella 3*, la cessazione del fumo di sigaretta (può includere il trattamento farmacologico) e la riabilitazione respiratoria. Inoltre è raccomandato lo svolgimento di attività fisica.

Tabella 3. Trattamento non farmacologico della BPCO stabile, linee guida GOLD 2014

 Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO: Trattamento della BPCO stabile: trattamento non farmacologico			
Paziente gruppo	Essenziale	Raccomandato	Secondo le linee guida locali
A	Cessazione del fumo di sigaretta (può includere il trattamento farmacologico)	Attività fisica	Vaccinazione antiinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica
B, C, D	Cessazione del fumo di sigaretta (può includere il trattamento farmacologico) Riabilitazione respiratoria	Attività fisica	Vaccinazione antiinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica

©2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Un counseling offerto dal medico o da operatori sanitari contribuisce ad aumentare in maniera significativa i tassi di cessazione del fumo rispetto agli sforzi individuali dei pazienti. Anche un counseling breve (es. della durata di 3 minuti) per incitare il paziente a smettere di fumare porta a tassi di interruzione del 5-10%. Inoltre, sia la terapia con sostituti della nicotina (gomme da masticare, spray inalatori o nasali, cerotti, compresse sublinguali, pastiglie) che l'uso di farmaci quali la vareniclina, il bupropione e la nortriptilina aumentano sensibilmente la durata dell'astinenza dal fumo e sono sempre e comunque più efficaci del placebo².

La terapia farmacologica serve a ridurre i sintomi, a ridurre gravità e frequenza delle riacutizzazioni e a migliorare la qualità di vita e la tolleranza allo sforzo.

Le linee guida GOLD 2014 riportano i farmaci impiegati nel trattamento della BPCO come mostrato nella seguente *Tabella 4*.

Tabella 4. Opzioni terapeutiche: farmaci per la BPCO

 Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO: Opzioni terapeutiche: farmaci per la BPCO	
Beta ₂ -agonisti	
Beta ₂ -agonisti a breve durata d'azione	
Beta ₂ -agonisti a lunga durata d'azione	
Anticolinergici	
Anticolinergici a breve durata d'azione	
Anticolinergici a lunga durata d'azione	
Combinazione di beta ₂ -agonisti a breve durata d'azione + Anticolinergici nello stesso inalatore	
Combinazione di beta ₂ -agonisti a lunga durata d'azione + Anticolinergici nello stesso inalatore	
Methylxanthine	
Steroidi inalatori	
Combinazione di beta ₂ -agonisti a lunga durata d'azione + steroidi inalatori nello stesso inalatore	
Steroidi sistemici	
Inibitori delle fosfodiesterasi 4	

©2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Broncodilatatori - I broncodilatatori costituiscono i farmaci di prima scelta per il trattamento sintomatico della BPCO. Questi farmaci possono essere prescritti sia al bisogno che in maniera regolare con la finalità di alleviare e/o prevenire i sintomi respiratori. I principali broncodilatatori sono i beta₂-agonisti, gli anticolinergici, le teofilline e le associazioni fra loro. I farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione sono più semplici da usare e più efficaci nell'alleviare i sintomi rispetto ai farmaci broncodilatatori a breve durata d'azione. I farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione riducono le riacutizzazioni e le conseguenti ospedalizzazioni, riducono i sintomi e migliorano la qualità della vita.

Rispetto all'aumento di dose di un singolo broncodilatatore, la combinazione di farmaci broncodilatatori con diverso meccanismo d'azione migliora l'efficacia e riduce i rischi di effetti collaterali².

Steroidi inalatori - Il trattamento regolare con steroidi inalatori migliora i sintomi, la funzionalità respiratoria e la qualità di vita, riduce la frequenza di riacutizzazioni in pazienti con BPCO e VEMS inferiore al 60% del teorico, ma aumenta il rischio di polmonite. La sospensione del trattamento con steroidi inalatori può comportare il rischio di riacutizzazioni in alcuni pazienti².

Terapia combinata - il trattamento regolare con steroidi inalatori combinati con broncodilatatori beta₂-agonisti a lunga durata d'azione è più efficace dei singoli componenti nel migliorare la funzionalità respiratoria e la qualità di vita e nel ridurre la frequenza di

riacutizzazioni in pazienti con BPCO moderato-grave. Il trattamento regolare combinato con steroidi inalatori e broncodilatatori beta2-agonisti a lunga durata d'azione aumenta il rischio di polmonite. L'aggiunta di un anticolinergico ad un trattamento regolare con steroidi inalatori e broncodilatatori beta2-agonisti a lunga durata d'azione sembra portare ulteriori benefici².

Steroidi sistemici - A causa dello sfavorevole rapporto rischi/benefici, va evitato il trattamento a lungo termine con steroidi sistemici².

Inibitori delle fosfodiesterasi 4 - In pazienti con BPCO grave e molto grave (GOLD 3 e 4) e una storia di riacutizzazioni e bronchite cronica, l'inibitore della fosfodiesterasi-4 roflumilast è in grado di ridurre le riacutizzazioni che richiedono un trattamento con steroidi sistemici².

Teofillina - La teofillina è meno tollerata e meno efficace rispetto ai farmaci broncodilatatori per via inalatoria a lunga durata d'azione, e viene quindi sconsigliata dove questi farmaci sono disponibili e/o i pazienti possono acquistarli. Vi è qualche evidenza che la teofillina abbia un debole effetto broncodilatatore e sintomatico nella BPCO stabile rispetto al placebo. L'aggiunta di teofillina a salmeterolo ha un maggior effetto sul VEMS e sulla dispnea rispetto al solo salmeterolo. Somministrata a basse dosi la teofillina è in grado di ridurre le riacutizzazioni ma non ha effetto sulla funzionalità respiratoria post-broncodilatatore².

Altri trattamenti farmacologici - I vaccini antiinfluenzali sono in grado di ridurre l'incidenza di malattie gravi. La vaccinazione anti-pneumococcica viene consigliata a pazienti con BPCO di età dai 65 anni in su' o di età inferiore nei quali il VEMS sia inferiore al 40% del teorico. L'uso di antibiotici ad oggi non è indicato se non per il trattamento delle riacutizzazioni di BPCO di natura infettiva o di altre malattie infettive².

Riabilitazione - I programmi di esercizio fisico sono efficaci in tutti i pazienti con BPCO in quanto migliorano la tolleranza allo sforzo, i sintomi e l'astenia. La durata minima efficace di un programma riabilitativo è di 6 settimane; tuttavia i risultati migliorano con l'aumentare della durata del programma. La continuazione a domicilio del programma consente il mantenimento dello stato di salute a livelli più alti rispetto alla pre-riabilitazione².

Altri trattamenti - Ossigenoterapia: la somministrazione prolungata di ossigeno (più di 15 ore al giorno) migliora la sopravvivenza di pazienti con BPCO associata a insufficienza respiratoria grave caratterizzata da grave ipossiemia a riposo.

Supporto ventilatorio: in pazienti selezionati, in particolare in pazienti con grave ipercapnia diurna, può risultare utile la somministrazione della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) insieme con l'ossigenoterapia a lungo termine.

Cure palliative, cure di fine vita, cure in hospice: la comunicazione con pazienti affetti da BPCO grave sulle cure di fine vita e una terapia avanzata pianificata permettono loro e alle loro famiglie di prendere decisioni consapevoli².

Terapie chirurgiche - La riduzione chirurgica dei volumi polmonari (LVRS) è più efficace della sola terapia medica in pazienti con enfisema prevalente ai lobi superiori e bassa tolleranza allo sforzo. La LVRS è molto più costosa dei programmi di trattamento medici e non chirurgici. Il trapianto polmonare migliora la qualità di vita e la capacità funzionale in pazienti con BPCO molto grave accuratamente selezionati².

Considerato il rapporto fra efficacia ed effetti collaterali, la terapia broncodilatatrice inalatoria va preferita alla sistemica.

Nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazione è utile l'aggiunta di steroidi inalatori a lungo termine ai broncodilatatori a lunga durata d'azione. La terapia a lungo termine con soli steroidi sistemici o inalatori non è consigliata nei pazienti con BPCO.

Gli obiettivi del trattamento sono ridurre i sintomi (migliorare la tolleranza allo sforzo, migliorare la qualità della vita) e ridurre il rischio (prevenire l'evoluzione della malattia, prevenire e trattare le riacutizzazioni, ridurre la mortalità).

In tutti i pazienti con BPCO stabile è necessario evitare i fattori di rischio (cessazione del fumo di sigaretta, riduzione dell'inquinamento domestico, riduzione dell'esposizione professionale) ed effettuare la vaccinazione antinfluenzale (*Tabella 3*)².

La riacutizzazione della BPCO è un evento acuto caratterizzato da un peggioramento dei sintomi respiratori rispetto alla variabilità quotidiana degli stessi e che richiede una variazione del trattamento farmacologico. Le conseguenze delle riacutizzazioni comprendono: impatto negativo sulla qualità della vita, impatto sui sintomi e sulla funzionalità, accelerato declino della funzionalità respiratoria, aumento della mortalità, aumento dei costi.

Le più comuni cause di riacutizzazione della BPCO sono le infezioni virali delle alte vie aeree e dell'albero tracheobronchiale. La diagnosi si basa esclusivamente sul quadro clinico del paziente che riferisce un cambiamento brusco dei sintomi rispetto alla variabilità giornaliera. Spesso è possibile prevenire la riacutizzazione².

L'obiettivo del trattamento delle riacutizzazioni è quello di minimizzarne l'impatto clinico e di prevenire la comparsa di riacutizzazioni successive.

I beta2-agonisti inalatori a breve durata d'azione con o senza gli anticolinergici a breve durata d'azione sono solitamente i farmaci broncodilatatori di scelta per il trattamento delle riacutizzazioni. Inoltre, i glucocorticosteroidi sistemici e gli antibiotici possono ridurre la durata della convalescenza, migliorare la funzionalità respiratoria (VEMS) e l'ipossiemia (PaO₂), ridurre il rischio di ricaduta a breve termine, il fallimento della terapia e la durata della degenza in ospedale. La dose consigliata di glucocorticoidi sistemici è di 40 mg di

prednisolone al giorno per 5 giorni. Infine, la somministrazione di ossigeno può migliorare l'ipossiemia permettendo il raggiungimento di una saturazione dell' 88-92%².

Gli antibiotici dovrebbero essere somministrati a pazienti che presentano tre sintomi cardinali: aumento della dispnea, del volume dell'espettorato e della sua purulenza².

In alcuni pazienti può presentarsi la necessità di ventilazione meccanica; in pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO la ventilazione non invasiva (NIV) migliora l'acidosi respiratoria, riduce la frequenza degli atti respiratori, riduce la severità della dispnea, le complicanze e la durata della degenza, riduce la mortalità ed il ricorso all'intubazione².

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE

Poiché la terapia medica non determina una regressione della malattia, i principali obiettivi terapeutici negli studi sono il miglioramento della sintomatologia e della performance fisica; questi eventi sono tuttavia difficili da valutare considerando la soggettività degli esiti e la difficoltà interpretativa di scale sintomatologiche e test funzionali non sempre validati e/o utilizzati. L'interpretazione dei risultati degli studi nella BPCO è quindi più complicata rispetto ad altre patologie croniche (es. ipertensione), nelle quali la terapia incide sulla storia naturale e l'obiettivo terapeutico è di evitare esiti clinici chiaramente definiti (es. infarto, ictus).

Ospedalizzazioni e mortalità sono due indicatori clinicamente rilevanti, per i quali gli studi disponibili non hanno in genere dimostrato differenze tra i gruppi a confronto: la loro incidenza relativamente bassa richiederebbe l'esecuzione di studi di maggiori dimensioni e di più lunga durata rispetto a quelli sinora condotti (*Tabella 5*)³.

Tabella 5. Indicatori clinici utilizzati nella BPCO

GLI INDICATORI MAGGIORMENTE UTILIZZATI		
Indicatore	Interpretazione quali/quantitativa	Interpretazione clinica
VEMS (FEV₁)	<ul style="list-style-type: none"> ► Può essere espresso in due modi: <ul style="list-style-type: none"> • in mL (valore assoluto) • come % relativa del valore medio teorico di riferimento. ► Può essere calcolato sia prima che dopo broncodilatazione (test di reversibilità)¹. Tale test permette di escludere pazienti possibilmente asmatici (con reversibilità >12-15%) e le variazioni circadiane del VEMS (normali fino a 200 mL). 	<ul style="list-style-type: none"> ► È l'indicatore più utilizzato ma non è del tutto chiara la sua correlazione con i sintomi e con lo stato di salute percepito². ► Non è chiaro quale significato clinico attribuire a variazioni relativamente piccole del valore assoluto (es. 10-100 mL) che possono tuttavia essere statisticamente significative³.
Numero di riacutizzazioni	<ul style="list-style-type: none"> ► Non tutti gli studi pubblicati utilizzano una chiara e uniforme definizione di riacutizzazione⁴. ► Circa il 50% delle riacutizzazioni non giunge all'osservazione del medico⁵. 	<ul style="list-style-type: none"> ► Non è certo il ruolo delle riacutizzazioni sul declino nella funzionalità polmonare: il 93% dei pazienti recupera infatti i livelli di funzionalità ventilatoria entro 3 mesi dalla riacutizzazione⁶.
SGRQ (stato di salute)⁷	<ul style="list-style-type: none"> ► L'SGRQ (S. George Respiratory Questionnaire) è un questionario validato per la autovalutazione dello stato di salute nelle pneumopatie croniche. ► Consta di 50 domande che esplorano sintomatologia, attività, impatto (sociale ed emotivo); il punteggio può variare da 0 a 100 (0 indica lo stato di completo benessere). 	<ul style="list-style-type: none"> ► Non è chiaro il significato clinico di modeste variazioni di punteggio che possono tuttavia essere statisticamente significative². ► La soglia di percettibilità clinica è rappresentata da variazioni di almeno 4 punti⁸. Variazioni comprese tra 4 e 8 punti sono indicative di miglioramenti lievi.

Medicinale Equivalente e Bioequivalenza

Una definizione autorevole di generico è fornita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo la quale si intende per generico un medicinale intercambiabile con il prodotto innovatore e quindi bioequivalente a questo⁶.

In Italia un primo indirizzo verso l'assetto normativo dei farmaci generici lo ha introdotto il D.L. 178/91, prima del quale tali farmaci erano considerati galenici officinali (Elenco A del Formulario Nazionale della Farmacopea Ufficiale - F.U.). Prima del D.L. 178/91, i galenici officinali (in F.U.) potevano essere prodotti disponendo di un'officina autorizzata e seguendo, nella preparazione, la monografia riportata in F.U.; i prodotti potevano essere commercializzati, solo con il nome indicato nella monografia, senza necessità di ottenere un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Dal 1/01/92 (a seguito del D.L. 178/91) è stata introdotta la procedura di registrazione anche per i farmaci confezionati prodotti industrialmente (molto semplificata rispetto a quella delle specialità).

Con il D.L. 178/91 vengono assoggettati alla medesima disciplina delle specialità medicinali tutti i farmaci per uso umano pronti per l'impiego e prodotti industrialmente, compresi i "generici" definiti come farmaci confezionati identificati dalla sola denominazione comune del principio attivo impiegato. Il D.L. 178/91 ha introdotto anche la procedura semplificata, prevista in sede comunitaria, per le specialità medicinali "essenzialmente simili": in sostanza, il richiedente dell'AIC non è tenuto a fornire tutta la documentazione preclinica e clinica prevista se è in grado di dimostrare che la specialità è "essenzialmente simile" a un prodotto già in commercio in Italia e autorizzato in uno stato della CEE da almeno 10 anni.

Il farmaco generico (o equivalente) è stato introdotto nella legislazione italiana dall'articolo 130, comma 3 della Legge 28.12.1995, n. 549 (sostituito dal comma 3 dell'articolo 1 del Decreto Legge 20 giugno 1996, n. 323; convertito nella Legge 8 agosto 1996, n. 425) che riporta: "Il Ministero della sanità autorizza, su domanda, l'immissione in commercio, quali generici, dei medicinali così come definiti dall'articolo 1, comma 1, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, a base di uno o più principi attivi, prodotti industrialmente, non protetti da brevetto o dal certificato protettivo complementare di cui alla legge 19 ottobre 1991, n. 349, e al regolamento CEE n. 1768/1992 e identificati dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che siano bioequivalenti rispetto a una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche. Non è necessaria la presentazione di studi di bioequivalenza qualora

la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sia presentata dal titolare della specialità medicinale di cui è scaduto il brevetto o da un suo licenziatario”.

La Legge 26 luglio 2005 n. 149, di conversione del Decreto Legge 27 maggio 2005 n. 87, ha introdotto inoltre il termine di medicinale “equivalente” per identificare il medicinale generico. L'articolo 1bis della legge sopra citata, infatti, così dispone: “I medicinali con obbligo di prescrizione medica di cui all'articolo 7, comma 1, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, e successive modificazioni, e di cui all'articolo 1 del presente decreto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, sono definiti «medicinali equivalenti»”.

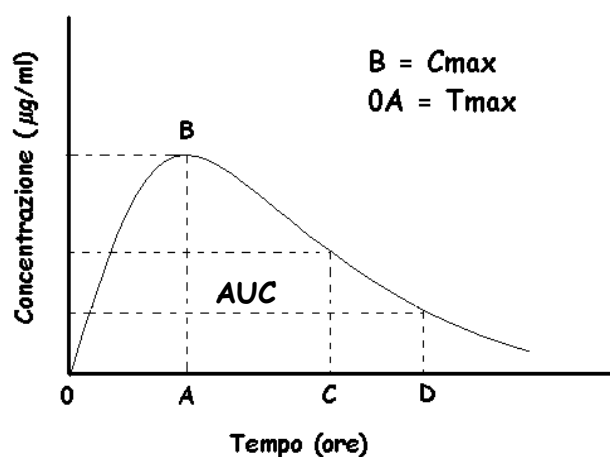
L'articolo 10 del Decreto Legislativo 219/2006, di recepimento del Codice per i medicinali di uso umano - Direttiva 2001/83/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio, definisce come medicinale generico “un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento (vale a dire di un medicinale che ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio) nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, né delle proprietà relative alla sicurezza, né di quelle relative all'efficacia. Agli effetti della presente lettera, le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Il richiedente può non presentare studi di biodisponibilità se può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee guida. Il medicinale generico è definito equivalente ai sensi dell'articolo 1-bis del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 2005, n. 149.”

E' importante sottolineare che in base alla normativa attuale provare la bioequivalenza significa dimostrare l'equivalenza terapeutica e che il metodo più efficiente per garantirla è accertare che la performance della forma farmaceutica risponda a certi requisiti. Di regola, si ricorre allo studio farmacocinetico di bioequivalenza perché, salvo rare eccezioni ben note agli esperti, per piccole popolazioni campionarie esso è più attendibile di uno studio comparativo di efficacia: infatti, il quesito scientifico non riguarda l'efficacia della molecola, ma la performance farmaceutica della specifica formulazione del farmaco equivalente⁷.

Proprio perché nel farmaco equivalente il principio attivo è lo stesso, ma differiscono gli eccipienti, il quesito scientifico riguarda soprattutto gli aspetti farmaceutici e farmacocinetici: i parametri farmacocinetici che vengono studiati sono in particolare l'area sotto la curva della

concentrazione plasmatica (AUC) e la concentrazione di picco (C_{max}). I due parametri devono essere sovrapponibili per il prodotto equivalente e di marca, con un margine di tolleranza del 20%. Due formulazioni sono definite bioequivalenti se si può determinare che la differenza tra le loro biodisponibilità rientri in un intervallo predefinito come “intervallo accettabile” di bioequivalenza, fissato nell’intervallo 0,80-1,25 convenzionalmente ritenuto compatibile con l’equivalenza terapeutica. Il livello di confidenza è generalmente fissato al 90%; se i limiti di confidenza cadono al di fuori dall’intervallo prestabilito il prodotto non viene considerato bioequivalente. In alcuni casi, viene considerato anche il tempo (T_{max}) in cui viene raggiunta la C_{max} (vedi *Grafico 1*)⁷.

Grafico 1. Concentrazione plasmatica di un farmaco in funzione del tempo



A differenza del medicinale di riferimento, per il generico non è richiesta la documentazione di cui ai moduli 4 e 5 del dossier registrativo (studi tossicologici, farmacologici e clinici, dimostrazione di sicurezza e efficacia del medicinale). L’equivalenza terapeutica dei due medicinali costituisce un assunto derivante sia dall’uguaglianza di principio attivo, del dosaggio e della forma farmaceutica, che dalla mancanza di differenze statisticamente significative in termini di profilo farmacocinetico dimostrate dagli studi di bioequivalenza. Gli studi di bioequivalenza sono infatti sempre obbligatori nel caso di medicinali generici che contengano la stessa quota attiva di farmaco, ma differiscano nella forma chimica (sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, ecc.) o nel dosaggio se conseguenza della differente forma chimica. Si parla in questo caso di alternativi farmaceutici.

Vengono definiti invece equivalenti farmaceutici o biowaiver i farmaci generici identici all’originator, o che contengono sali con proprietà simili, ma in ogni caso dotati delle seguenti caratteristiche:

- alta solubilità e completo assorbimento;
- dissolubilità in vitro molto elevata;
- stessi eccipienti dell'originator (qualitativamente e quantitativamente);
- formulazioni orali acquose o a rilascio immediato, formulazioni parenterali e.v. in soluzione acquosa.

Per gli equivalenti farmaceutici (biowaiver) gli studi di bioequivalenza possono essere omessi. Pertanto, a seconda dei casi, un medicinale equivalente/generico può essere sostanzialmente identico o essenzialmente simile all'originator, ma è in ogni caso bioequivalente. In definitiva due medicinali a base dello stesso principio attivo, con la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione vengono definiti bioequivalenti se dimostrano di essere equivalenti farmaceutici (biowaiver) o alternativi farmaceutici e la loro biodisponibilità dopo somministrazione della stessa dose rientra in un intervallo predefinito come accettabile⁸.

Gli studi di bioequivalenza hanno l'obiettivo di dimostrare che le differenze di biodisponibilità, osservabili sperimentalmente tra due prodotti essenzialmente simili, rientrino in un intervallo prestabilito ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica. I parametri farmacocinetici valutati sono, come detto precedentemente, C_{max} (concentrazione plasmatica massima); T_{max} (tempo al quale si raggiunge la C_{max}); AUC (area sotto la curva che rappresenta l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo, proporzionale alla quantità totale di farmaco assorbita).

I due medicinali vengono considerati bioequivalenti se l'intervallo di confidenza al 90% relativo al rapporto tra le rispettive AUC e l'intervallo di confidenza al 90% relativo al rapporto tra le rispettive C_{max} cadono entrambi nel range 0,80-1,25 (in scala logaritmica) che è esprimibile come $\pm 20\%$ quando normalizzato per il parametro della formulazione standard⁸.

In altre parole, generico (preparato test) e originator (preparato reference) sono definiti bioequivalenti quando è possibile stimare su base statistica che esistono non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e C_{max} del primo preparato rientrino nell'intervallo $\pm 20\%$ dei corrispondenti valori dell'altro.

A tale proposito è necessario precisare due aspetti:

- L'intervallo del $\pm 20\%$, è riferibile a tutti i farmaci siano essi branded o unbranded e rappresenta un parametro consolidato e internazionalmente riconosciuto dalle autorità regolatorie, basato sul criterio che per la maggior parte dei farmaci una differenza del $\pm 20\%$ nella concentrazione del principio attivo nel sangue, in seguito all'assunzione orale, non è clinicamente rilevante ai fini dell'effetto terapeutico. Tale intervallo, di fatto, rappresenta la variabilità biologica inter ed intra-individuale che si verifica a seguito della somministrazione di qualunque farmaco. L'accettabilità di tale intervallo deriva dal concetto che la variabilità

individuale nella risposta terapeutica è generalmente maggiore del range di variabilità fissato per il test di bioequivalenza. Benché possa essere ritenuto superfluo, è comunque da sottolineare che la tolleranza del 20% non è riferita al contenuto di principio attivo del medicinale ma alla sua concentrazione nel sangue.

- Nella realtà gli estremi di questo intervallo, la cui ampiezza è teoricamente ammessa, non vengono effettivamente raggiunti come evidenziato da un recente studio retrospettivo che ha valutato 2070 studi di bioequivalenza relativi ad autorizzazioni per l'immissione in commercio di farmaci generici rilasciate dalla Food and Drug Administration (FDA) dal 1996 al 2008. Tale studio ha dimostrato come, per i farmaci valutati, solo nel 2,4% dei casi la variabilità all'interno del predetto intervallo è stata superiore al 10% rispetto alla molecola originale, mentre le variazioni medie di C_{max} e AUC tra equivalente ed originator sono state rispettivamente del 4,35% e 3,56%⁸.

Merita inoltre di essere ricordato che anche durante il periodo di copertura brevettuale del ciclo di vita del branded intervengono, non di rado, modifiche della formulazione definite di tipo IB, spesso riguardanti gli eccipienti e che, di norma, passano completamente inosservate. In realtà ognuna di queste modifiche viene autorizzata dall'Ente regolatore a seguito della presentazione di un test di bioequivalenza i cui margini, al pari di quanto accade con i farmaci equivalenti/generici, sono fissati nel $\pm 20\%$. Può accadere pertanto che lo stesso medicinale branded prescritto e assunto continuativamente, sia stato modificato nel tempo per alcuni elementi della sua formulazione, rendendolo, di fatto, l'equivalente di se stesso⁸.

Ricapitolando, un farmaco equivalente è un medicinale non più protetto da brevetto (Legge. n. 425 dell'8/8/1996). Il decreto legislativo 219/2006 prevede per la registrazione di un farmaco equivalente una procedura semplificata. In termini di efficacia, non vi è, infatti, la necessità nel dossier di fornire i risultati di prove pre-cliniche e cliniche, ma solo i dati degli studi condotti sulla bioequivalenza, che garantiscono la sovrapponibilità, in un range tra 80-125%, di alcuni parametri farmacocinetici (AUC, T_{max} e C_{max}) tra il farmaco di riferimento e l'equivalente. La documentazione riguardante la tollerabilità e sicurezza è sostituita, invece, da una revisione della letteratura scientifica relativa al farmaco di riferimento. Il disegno degli studi di bioequivalenza è di tipo cross-over, in cui le due formulazioni in studio (farmaco di riferimento e farmaco generico) sono assunte, in periodi successivi, da un numero limitato di soggetti (24-36 individui). Generalmente si tratta di volontari maschi sani, di età compresa tra 18 e 55 anni, che non assumono altri farmaci, non sono fumatori e seguono un regime dietetico controllato⁹. Il coinvolgimento di soggetti sani riduce la probabilità di ritenere che una qualsiasi mancanza di bioequivalenza possa essere correlata a cambiamenti nella patologia

piuttosto che a differenze nella formulazione dei due farmaci a confronto. E' importante, inoltre, considerare che le proprietà farmacocinetiche dei farmaci in soggetti sani non possono essere predittive delle proprietà farmacocinetiche di un sottogruppo di pazienti, a causa di diverse variabili, quali comorbidità, farmaci concomitanti, metabolismo di primo passaggio epatico, regimi dietetici differenti e condizioni gastrointestinali varie (es. pH gastrico, flusso ematico e flora batterica). Tale aspetto è anche più rilevante nei pazienti anziani, in cui i cambiamenti fisiologici correlati all'età possono influire in maniera significativa. Sostanze inerti o inattive possono differire tra le due formulazioni, il cui comune denominatore è rappresentato dallo stesso principio attivo. Sebbene tali sostanze siano comunemente utilizzate in altri farmaci autorizzati con analoga via di somministrazione, la loro specifica associazione in un particolare preparato potrebbe essere determinante per caratterizzare il profilo farmacocinetico complessivo di un farmaco⁹.

La procedura semplificata per la registrazione di un farmaco generico è finalizzata a garantire una sostanziale equivalenza tra il farmaco equivalente e il suo originator e, quindi, l'interscambiabilità tra gli stessi. Tuttavia, sono state sollevate nel tempo numerose criticità in merito, poiché l'intervallo di bioequivalenza, ad oggi compreso tra 80-125%, non sempre potrebbe essere valido per qualsiasi classe di farmaci. Tale intervallo può essere opportuno per farmaci con ampio margine di maneggevolezza, ma potrebbe non esserlo per quei farmaci con un range molto stretto (es. anticoagulanti, digitatici, teofilline, antiepilettici, ecc.). Supposto che il range considerato sia valido, è opportuno conoscere, a quale farmaco di riferimento il farmaco generico risulta bioequivalente, al fine di poter soddisfare il requisito di sovrapponibilità all'atto della sostituzione dell'originatore con l'equivalente o viceversa.

Gli studi di bioequivalenza sono finalizzati a confrontare l'entità dell'assorbimento sistemico di uno stesso principio attivo contenuto in diverse specialità medicinali mediante misurazione della sua concentrazione ematica e di altri parametri farmacocinetici (es. AUC e T_{max}). Gli studi di bioequivalenza implicano, quindi, il passaggio a livello sistemico del farmaco che in linea teorica non dovrebbe verificarsi o non è auspicabile per i farmaci ad uso topico. Tali studi farmacocinetici non sono, pertanto, utili per i farmaci che agiscono topicamente (locally acting compounds), perché non sono idonei a valutare il rilascio del farmaco nel sito d'azione locale. La valutazione della bioequivalenza tra un farmaco di marca ad uso topico e un suo equivalente topico dovrebbe implicare un iter differente da quello previsto per i farmaci ad uso sistemico. Nelle linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency, EMA) si sottolinea, infatti, che i prodotti ad uso topico non devono presentare effetti sistemici e, laddove presenti, dovrebbero essere considerati come potenziali reazioni avverse. Tuttavia è necessario che per i farmaci equivalenti ad uso topico sia dimostrata un'equivalenza

terapeutica in termini di efficacia e sicurezza. L'approccio più facile per stabilire l'equivalenza di prodotti topici consiste, quindi, nel condurre studi di farmacodinamica in vivo o studi per la valutazione di esiti clinici⁹.

In letteratura è presente una review dei requisiti normativi attuali associati con lo sviluppo e la presentazione dei dossier abbreviati per i farmaci inalatori ad azione locale destinati al trattamento di asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva. L'attuale legge europea non prevede la presentazione di tali prodotti come farmaci generici a causa della definizione di bioequivalenza e biodisponibilità; invece devono essere presentati come ibridi. Dal 2009 è disponibile una linea guida che suggerisce un approccio graduale verso l'approvazione. Il richiedente deve prima prendere in considerazione il grado di corrispondenza in vitro con il prodotto di riferimento; a condizione che la corrispondenza sia ampia, l'approvazione può essere concessa. Se la corrispondenza in vitro non può essere provata, il passo successivo è il confronto della deposizione polmonare e dell'esposizione sistemica. Se questa corrispondenza è dimostrata, può essere concessa l'approvazione; in caso contrario, il passo finale è la valutazione farmacodinamica¹⁰.

La review sopra citata riguarda una revisione dei requisiti normativi per i prodotti farmaceutici orali per via inalatoria (OIPs) che, in tutto o in parte, sono copie di un prodotto farmaceutico inalatorio di riferimento e che vengono presentati per l'approvazione negli Stati Uniti o in Europa. Questa review focalizza l'attenzione su prodotti farmaceutici contenenti principi attivi che agiscono localmente (APIs) destinati al trattamento della malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) e dell'asma. La review si concentra, inoltre, esclusivamente sui requisiti formali connessi con lo sviluppo e la presentazione di prodotti per i quali si intende dimostrare l'equivalenza terapeutica (come definita nella UE) o la bioequivalenza (come definita negli Stati Uniti).

Le leggi che regolano l'approvazione dei farmaci in Europa sono previste nelle Direttive Comunitarie Europee. La direttiva generale è la "Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano". Gli articoli 10.1 e 10.2 della 2001/83 definiscono le basi per la presentazione di un generico che è un prodotto *"(...) la cui bioequivalenza con il medicinale di riferimento è stata dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità"*

L'articolo 10.3 afferma inoltre:

"Nel caso in cui il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al paragrafo 2 (b) o se la bioequivalenza non può essere dimostrata mediante studi di biodisponibilità, oppure in caso di variazione del(i) principio(i) attivo(i), delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di

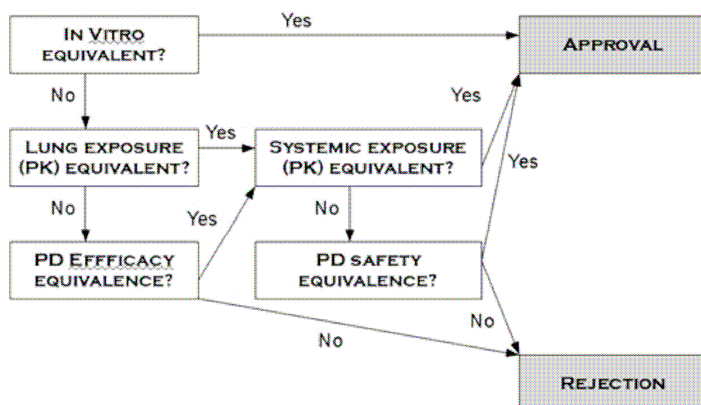
somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, devono essere forniti i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate”.

Si osserva che la direttiva 2001/83 è priva di alcune definizioni. La bioequivalenza è definita nella linea guida “Investigation of Bioequivalence” (una linea guida che non è specifica per i prodotti inalatori): *“Due prodotti medicinali contenenti la stessa sostanza attiva sono considerati bioequivalenti se sono farmacologicamente equivalenti o alternative farmaceutiche e le loro biodisponibilità (velocità e entità) dopo la somministrazione della stessa dose molare si trovano entro limiti accettabili predefiniti”.*

In pratica, ciò implica che la bioequivalenza sia strettamente legata alla farmacocinetica (o in casi rari al campionamento delle urine), ma non alla farmacodinamica. Mentre la linea guida europea consente l’approvazione per gli OIPs sulla base di studi in vitro, studi di farmacocinetica o studi di farmacodinamica, il criterio per la sottomissione non è riportato nell’articolo 10.1/10.2 della direttiva 2001/83, ma nel 10.3. Questo ha una conseguenza importante in quanto gli OIPs generici in Europa formalmente non devono o non dovrebbero esistere. Inoltre, dal momento che la definizione europea di bioequivalenza è legata alla farmacocinetica e che potrebbero essere necessari metodi diversi dalla farmacocinetica per dimostrare la similarità con un prodotto di riferimento, l’obiettivo della ricerca è chiamato “equivalenza terapeutica”, che non ha una definizione giuridica.

Nel 2009 è entrata in vigore una linea guida per dimostrare l’equivalenza terapeutica per i prodotti inalatori ad azione locale. Tale linea guida permette che un richiedente fornisca la prova di equivalenza terapeutica in una popolazione asmatica ed ampli la richiesta anche a pazienti con BPCO senza studi specifici in quest’ultima popolazione. La linea guida suggerisce che i richiedenti seguano un approccio graduale, come illustrato nella *Figura 1*. Prima deve essere studiata la somiglianza *in vitro*. Se i dati *in vitro* sono sufficientemente simili, può essere concessa l’approvazione; altrimenti, il passo successivo è la valutazione della deposizione polmonare e dell’esposizione sistemica. Se questo step è sufficientemente equivalente, può essere concessa l’approvazione; altrimenti, il passo successivo e finale è una valutazione farmacodinamica¹⁰.

Figura 1. Un'illustrazione grafica dell'approccio graduale implementato nell'attuale direttiva UE per la dimostrazione di equivalenza terapeutica. Si noti che questa rappresentazione uno - ma non necessariamente l'unico - approccio graduale. Ad esempio, dopo uno step 1 non riuscito (*in vitro*), il richiedente può avviare uno studio comparativo di sicurezza in seguito all'esposizione prima di uno studio comparativo dell'esposizione polmonare. PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica.



Ricapitolando, per l'approvazione europea di questi farmaci, è in vigore una linea guida che permette di fornire la prova chiave attraverso tre vie diverse (*in vitro*, farmacocinetica e farmacodinamica). Per quanto riguarda questi farmaci, un prodotto UE deve essere presentato come ibrido (articolo 10.3 direttiva 2001/83), e questo potrebbe avere un impatto negativo sulla possibilità di concessione della sostituzione; nell'UE la sostituzione è generalmente una questione nazionale¹⁰.

EMA ha previsto specifiche Linee Guida sulla bioequivalenza per la registrazione di particolari categorie di farmaci generici quali:

- prodotti per uso topico (CPMP/EWP/239/95) e prodotti inalatori per asma e BPCO (CPMP/EWP/4151/00)
- forme farmaceutiche a rilascio modificato (orali e transdermici) (CPMP/EWP/280/96)
- associazioni precostituite a dosi fisse (CHMP/EWP/240/95)

Un discorso a parte meritano:

- i farmaci a basso indice terapeutico (es. antiepilettici, antiaritmici, antiasmatici)
- i farmaci con alta variabilità inter-individuale nell'assorbimento (es. tacrolimus e micofenolato mofetile).

Per queste categorie di farmaci, al momento, manca un insieme di criteri predefiniti che consentano la messa a punto di Linee Guida specifiche. Attualmente EMA stabilisce che per tali equivalenti/generici le valutazioni richieste, ai fini regolativi, vengano definite caso per caso⁸.

Per gli studi di farmacocinetica, si fa riferimento alla corrente linea guida europea in materia di ricerca generale della bioequivalenza, che riguarda la metodologia di tali studi indipendentemente dalle forme farmaceutiche¹⁰.

Le “Guideline on the Investigation of Bioequivalence” EMA, documento CPMP/EWP/QWP/1401/98, riportano nell’appendice II che per i prodotti ad azione locale applicati localmente (somministrazione orale, nasale, polmonare, oculare, cutanea, rettale, vaginale ecc.) e destinati ad agire presso il sito di applicazione, le raccomandazioni possono essere reperite in specifiche linee guida (CPMP/EWP/4151/00 rev 1, CPMP/EWP/239/95)¹¹.

Una deroga alla necessità di fornire i dati di equivalenza può essere accettabile nel caso di soluzioni, ad esempio gocce oculari, spray nasali o soluzioni cutanee, se il prodotto test presenta lo stesso tipo di soluzione (acquosa o oleosa) e contiene la stessa concentrazione dello stesso principio attivo rispetto al medicinale autorizzato. Piccole differenze nella composizione degli eccipienti possono essere accettabili se le proprietà farmaceutiche rilevanti del prodotto test e del prodotto di riferimento sono identiche o sostanzialmente simili. Qualsiasi differenza qualitativa o quantitativa negli eccipienti deve essere adeguatamente giustificata in relazione alla sua influenza sull’equivalenza terapeutica. Anche il metodo e il mezzo di somministrazione devono essere gli stessi del medicinale autorizzato, se non diversamente giustificato.

Ogni volta che si verifica un’esposizione sistemica in seguito all’applicazione locale, i medicinali ad azione locale comportano un rischio di reazioni avverse sistemiche, l’esposizione sistemica dovrebbe essere misurata. Dovrebbe essere dimostrato che l’esposizione sistemica non è più elevata per il prodotto test rispetto al prodotto di riferimento¹¹.

Le “Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIPs) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents” EMA, documento CPMP/EWP/4151/00, riportano al punto 5.2 “Known active substance” che l’applicazione dell’equivalenza terapeutica abbreviata rispetto ad un medicinale di riferimento deve essere motivata¹². In alcuni casi, l’utilizzo di soli dati comparativi in vitro, ottenuti con un metodo riconosciuto, può essere considerato accettabile se il prodotto soddisfa tutti i seguenti criteri (rispetto al prodotto di riferimento):

- Il prodotto contiene lo stesso principio attivo (cioè stesso sale, estere, idrato o solfato, etc.).
- La forma farmaceutica è identica (ad esempio pMDI, MDI non pressurizzato, DPI, ecc).

- Il principio attivo è allo stato solido (polvere, sospensione): eventuali differenze nella struttura cristallina e/o forma polimorfa non dovrebbero influenzare le caratteristiche di dissoluzione, la prestazione del prodotto o il comportamento delle particelle di aerosol.
- Eventuali differenze qualitative e/o quantitative negli eccipienti non dovrebbero influenzare la prestazione del prodotto (ad esempio uniformità della dose erogata, ecc.), il comportamento delle particelle di aerosol (ad esempio effetto igroscopico, plume dinamico e geometria) e/o influenzare il comportamento inalatorio del paziente (ad esempio, distribuzione granulometrica che influenza la sensazione in bocca/gola o l'effetto "cold Freon" - sensazione di freddo nella faringe -).
- Eventuali differenze qualitative e/o quantitative negli eccipienti non devono modificare il profilo di sicurezza del prodotto.
- Il volume inalato attraverso il device dovrebbe essere simile (entro $\pm 15\%$) per consentire una sufficiente quantità di sostanza attiva nei polmoni.
- La gestione dei devices di inalazione per i prodotti test e di riferimento, al fine di rilasciare la quantità di principio attivo richiesta, dovrebbe essere simile.
- Il device di inalazione ha la stessa resistenza al flusso d'aria (entro $\pm 15\%$).
- La dose target erogata dovrebbe essere simile (entro $\pm 15\%$)¹².

Dovrebbero essere forniti dati del profilo di distribuzione granulometrica completo relativi alle singole fasi, valutati mediante un metodo di simulazione/impinger convalidato multistadio.

A meno che non diversamente giustificato, dovrebbero essere ottenuti dati comparativi in vitro sulla dipendenza dalla velocità di flusso con un range di velocità di flusso. Questo range dovrebbe essere scelto in rapporto alla popolazione di pazienti prevista. Devono essere esaminate minima, media e massima velocità di flusso ottenibili in questa/e popolazione/i di pazienti.

L'efficacia e la sicurezza del medicinale dipenderanno dalla quantità di sostanza attiva che raggiunge il polmone e dalla distribuzione nel sito di deposizione. Inoltre, la sicurezza sarà anche influenzata dalla velocità e dal grado di assorbimento sistemico attraverso il tratto gastrointestinale (ovvero la frazione d'ingestione). Pertanto il confronto in vitro deve essere eseguito per le fasi che rappresentano la massa delle particelle fini così come per le fasi superiori della simulazione/impinger che sono rilevanti per la sicurezza e l'efficacia del medicinale in vivo, a meno che non diversamente giustificato.

Il confronto deve essere effettuato per ogni fase di simulazione o gruppo di fasi. Sono previsti almeno 4 gruppi di fasi. La motivazione dovrebbe essere basata sui siti di deposizione attesi nei polmoni. Devono essere testati almeno tre lotti consecutivi del prodotto test e tre lotti del prodotto di riferimento. La massima differenza in vitro ammissibile deve essere indicata e

giustificata, ad esempio $\pm 15\%$ può essere giustificabile. Per ogni fase di simulazione o gruppo di fasi devono essere calcolati gli intervalli di confidenza al 90% per le differenze osservate in vitro. Può essere presa una decisione riguardo all'equivalenza basata su un protocollo prestabilito e sulle differenze massime ammissibili.

Se il prodotto non soddisfa tutti questi criteri farmaceutici per l'equivalenza, devono essere eseguiti studi in vivo a sostegno dell'equivalenza¹².

Le stesse linee guida riportano al punto 6.1 “Pulmonary deposition” che gli studi di deposizione polmonare misurano l'entità e lo schema di deposizione polmonare di un principio attivo per via inalatoria¹².

Eccipienti diversi, devices diversi o diverse caratteristiche di performance dell'aerosol dei prodotti per inalazione contenenti la stessa sostanza attiva possono avere un'influenza importante sulla deposizione polmonare con un conseguente impatto clinico rilevante sull'efficacia e la sicurezza. Se il prodotto per il quale è richiesta una nuova autorizzazione all'immissione in commercio non riesce a mostrare l'equivalenza al prodotto di riferimento sulla base di dati in vitro (sezione 5.2 sopra), un modo per dimostrare efficacia equivalente può essere attraverso il confronto della deposizione polmonare.

Gli studi sulla deposizione polmonare sono disegnati come studi in doppio cieco crossover e devono essere effettuati utilizzando dose/i clinicamente rilevante/i e potente/i di prodotto (che possono essere determinate dai dati in vitro). Questi studi devono essere eseguiti nella popolazione di pazienti prevista.

Effettuando studi di farmacocinetica e studi delle immagini può essere esaminata la deposizione polmonare.

Gli studi di farmacocinetica possono avere alcuni vantaggi, anche se forniscono dati indirettamente dal plasma o dalle urine: gli studi farmacocinetici sono più facili da eseguire, sono più sicuri a causa della mancanza di radiazioni, evitano il rischio di alterare la formulazione durante la radio-marcatura e possono dimostrare più facilmente relazioni lineari dose-risposta.

Inoltre, gli studi di farmacocinetica misurano l'esposizione sistemica totale (per la valutazione della sicurezza) e l'assorbimento polmonare (per la valutazione della deposizione polmonare e dell'efficacia) può essere separato dall'assorbimento gastrointestinale. Gli studi di farmacocinetica possono anche prendere in considerazione la sostanza attiva rimossa dalla clearance mucociliare.

Le limitazioni degli studi farmacocinetici includono la loro incapacità di differenziare la distribuzione di farmaco nelle diverse zone del polmone dopo l'inalazione e in alcuni casi le

concentrazioni plasma/urine non sono misurabili alle dosi cliniche o sono vicine al limite inferiore di quantificazione in modo che i risultati possono essere altamente variabili.

In alcuni casi, la deposizione polmonare equivalente è dimostrata mediante studi di farmacocinetica in combinazione con dati di sicurezza (ad esempio, i dati di uno studio farmacocinetico di sicurezza sistemica) che possono essere considerati sufficienti per dimostrare l'equivalenza terapeutica, se giustificato. Tuttavia, in generale, l'equivalenza terapeutica deve essere dimostrata mediante studi farmacocinetici appropriati e/o clinici.

La deposizione polmonare equivalente dimostrata con studi delle immagini dovrebbe essere considerata come dato di supporto, quando utilizzata nella valutazione dell'equivalenza terapeutica in merito all'efficacia. Se la deposizione polmonare equivalente viene dimostrata attraverso lo studio delle immagini, dovrebbe essere seguita da studi di farmacocinetica appropriati o appositi studi clinici per valutare l'efficacia terapeutica. Se per valutare l'efficacia terapeutica gli studi delle immagini sono utilizzati al posto degli studi di farmacocinetica, devono essere pienamente giustificati i motivi per i quali vengono utilizzati.

Negli adulti, prima di effettuare studi di equivalenza terapeutica, dovrebbero essere esaminati gli studi di deposizione polmonare (quando possibile) e di caratterizzazione in vitro del principio attivo, confrontando il nuovo prodotto con un prodotto di riferimento.

Nei bambini gli studi della deposizione polmonare non sono appropriati. Gli studi di farmacocinetica come surrogato per l'efficacia implicano solo l'efficacia, aumentano l'onere per il bambino e offrono vantaggi insufficienti, rispetto agli studi di farmacodinamica e/o clinici, per la valutazione dell'equivalenza terapeutica nei bambini. Gli studi delle immagini nei bambini non sono appropriati¹².

Le stesse linee guida riportano al punto 6.2.1 "General considerations in the investigation of therapeutic equivalence" che l'equivalenza terapeutica è definita come equivalente efficacia e sicurezza quando il nuovo prodotto per via inalatoria per il quale si chiede l'autorizzazione all'immissione in commercio viene confrontato con un prodotto di riferimento adeguato¹².

L'equivalenza terapeutica è dimostrata per mezzo di appositi studi clinici utilizzando disegni di studio ben convalidati e confrontando il prodotto test con il prodotto di riferimento, diventa obbligatoria quando l'equivalenza in vitro non viene provata in base ai criteri di cui al precedente paragrafo 5.2 e non viene provata in maniera convincente da indagini di deposizione polmonare e sicurezza sistemica come discusso nella precedente sezione 6.1.

Sulla base di diverse tecniche di inalazione richieste per differenti dispositivi di inalazione si raccomanda che il test e il prodotto di riferimento dovrebbero essere inalati dalla medesima forma farmaceutica (ad esempio il test e il prodotto di riferimento devono essere

somministrati tramite un pMDI o entrambi devono essere somministrati tramite un DPI) per quanto possibile, al momento della valutazione dell'equivalenza terapeutica.

Se sono necessari studi clinici e il prodotto di riferimento ha un'indicazione autorizzata che comprende sia l'asma che la BPCO, al fine di ottenere l'AIC possono essere necessari studi di equivalenza terapeutica solo in una delle popolazioni di pazienti. Generalmente tali studi sono più facili da effettuare in pazienti con asma. Tuttavia, se l'equivalenza terapeutica al prodotto di riferimento è dimostrata (sia per quanto riguarda l'efficacia che la sicurezza) per un'indicazione clinica, per esempio asma, devono essere forniti dati comparativi in vitro per dimostrare che il test e il prodotto di riferimento producono distribuzione granulometrica paragonabile (vedi paragrafo 5.2 sopra) tramite la velocità di flusso e il range di caduta di pressione che sono clinicamente applicabili a tutti i pazienti in cui viene utilizzato il prodotto test, in modo che possa essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio che comprenda tutte le indicazioni terapeutiche come indicato per il prodotto di riferimento¹².

Infine, per quanto riguarda i medicinali equivalenti, rimane da valutare l'aspetto economico della scadenza brevettuale dei farmaci che consente di innescare nel mercato dei meccanismi virtuosi di competizione che permettono, grazie al sistema di regole già descritto, di assicurare il mantenimento degli standard qualitativi e contestualmente di abbassare il prezzo del medicinale. Per legge la riduzione di prezzo è almeno del 20%. Quasi sempre in realtà tale riduzione può arrivare, attraverso il meccanismo della concorrenza, anche oltre il 60% del prezzo in vigore prima della scadenza brevettuale⁸.

E' possibile che al momento della registrazione nel nostro Paese un equivalente/generico presenti indicazioni terapeutiche non del tutto sovrapponibili a quelle del farmaco di riferimento. Ciò può accadere quando il produttore attiva la procedura per ottenere l'AIC per l'Italia di un medicinale già autorizzato in altro Paese europeo (Mutuo riconoscimento). Tali differenze derivano dal fatto che le indicazioni degli originator possono essere diverse nei vari Stati europei.

In questa situazione il medico non deve temere di incorrere in una prescrizione off-label, in quanto la sostituibilità del farmaco di riferimento con il suo generico si basa sulla documentazione di bioequivalenza. Tali differenze quindi assumono un valore più formale che sostanziale poiché di fatto i due prodotti presenteranno la medesima attività terapeutica.

A tale proposito, in più occasioni, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha chiarito che tutti i farmaci equivalenti, contenuti nella Lista di trasparenza sono bioequivalenti e quindi intercambiabili, ancorché sia possibile che alcuni di tali farmaci presentino delle differenze

nelle indicazioni autorizzate. Tali differenze sono da ricondursi a problemi di tipo regolatorio sorti in sede di autorizzazione del farmaco equivalente/generico⁸.

Copertura Brevettuale dei Medicinali

In Italia la tutela brevettuale in campo farmaceutico ha un'origine recente. Infatti, per molti anni, la brevettazione di prodotti farmaceutici è stata vietata attraverso l'articolo 14 del Regio decreto del 29 giugno 1939, n. 1127 "Testo delle disposizioni legislative in materia di brevetti per invenzioni industriali" (abrogato dal D.Lgs. 10 febbraio 2005, n. 30). Questa norma ha resistito agli anni ed ai tentativi di abrogazione in Parlamento fino all'intervento della Corte Costituzionale che, nella sentenza del 20 marzo 1978 n. 20, ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del primo comma dell'art. 14 che citava "Non possono costituire oggetto di brevetto i medicamenti di qualsiasi genere, né i processi per la loro produzione". L'intervento della Consulta peraltro ha solamente ufficializzato un passo reso necessario dall'adesione dell'Italia alla Convenzione sul brevetto europeo ed ai trattati internazionali in materia, resi esecutivi dalla legge n. 260 del 1978 (Marchetti, 1980). Infatti, la Convenzione europea sui brevetti non pone differenze tra il brevetto sui farmaci e le altre tipologie di invenzioni.

Le motivazioni che sono alla base della sentenza della Corte fanno riferimento alle argomentazioni che motivano l'esistenza del brevetto. Infatti, partendo dal riferimento costituzionale ex articolo 32 e dal diritto alla salute, la Consulta motiva l'illegittimità escludendo che il brevetto possa operare negativamente sul prezzo dei farmaci, esistendo sistemi di tutela come i prezzi amministrati e l'istituto della licenza obbligatoria per le ipotesi dell'insufficiente attuazione dell'invenzione. Inoltre, la protezione tutela la ricerca scientifica e tecnica, retribuendola agli sforzi profusi. Anzi, in caso di assenza di tutela, si violerebbe l'articolo 3 della Costituzione ponendo sullo stesso piano situazioni al quanto difformi come quella dello scopritore e quella di colui che invece sfrutta, senza spese l'invenzione¹³.

Sono seguiti la ratifica della Convenzione di Monaco, istitutiva del Brevetto Europeo, e l'emanazione del DPR 338/1979 (abrogato dal D.Lgs. 10 febbraio 2005, n. 30) che adeguava la normativa nazionale.

Successivamente, la Legge 349/91 (abrogata dal D.Lgs. 10 febbraio 2005, n. 30) ha istituito il CCP (Certificato Complementare di Protezione), in seguito abrogato dal Regolamento CEE 1768/92 istitutivo del SPC (Supplementary Protection Certificate, acronimo italiano CPS). La differenza tra CCP e SPC risiede nel tempo massimo dell'estensione concessa alla fine della durata legale del brevetto che, per il CCP è non superiore a 18 anni mentre per il SPC non può superare i 5 anni.

In Italia l'istituzione del Certificato Complementare di Protezione (CCP) ha consentito l'estensione della copertura brevettuale (stabilita in 20 anni per i prodotti medicinali) fino ad un massimo di 18 anni oltre la scadenza naturale del brevetto, prolungando in tal modo fino ad un massimo di 38 anni l'esclusività dello sfruttamento della molecola. Il Regolamento CEE 1768/1992 ha, di fatto, superato la normativa nazionale sul CCP, istituendo il Certificato Protettivo Supplementare (SPC), la cui durata massima non può superare i 5 anni¹⁴. Ciò nonostante, poiché l'entrata in vigore del CCP in Italia è avvenuta prima rispetto a quella del SPC, una larga parte dei principi attivi presenti sul mercato italiano (circa l'80%), avendo ottenuto il CCP, ha beneficiato in Italia di una copertura notevolmente più lunga rispetto agli altri Paesi europei. Di conseguenza, anche i possibili risparmi per il SSN, derivanti dalla perdita della copertura brevettuale, sono stati ritardati nel tempo proprio a fronte dell'impossibilità di commercializzare in Italia medicinali generici già da tempo presenti in altri Paesi europei¹⁴. Successivamente, al fine di attenuare gli effetti negativi, è stata introdotta una misura di adeguamento progressivo della durata del CCP a quella presente negli altri Paesi europei (Legge 112/2002), secondo una procedura di riduzione stabilita in sei mesi per ogni anno solare a decorrere dal 1 gennaio 2004. Con il Decreto Legge 39/2009 sono state introdotte alcune norme che regolamentano gli aspetti economici relativi a questo ambito del mercato farmaceutico, che possono essere così descritte:

- riduzione del 12% del prezzo al pubblico dei medicinali equivalenti;
- il SSN trattiene dalla remunerazione del farmacista, a titolo di recupero del valore degli extrasconti praticati dalle aziende farmaceutiche nel corso dell'anno 2008, l'1,4% sulla spesa lorda;
- riduzione dei margini della filiera relativamente ai farmaci equivalenti al 58,65% per le aziende farmaceutiche; le quote dei farmacisti e dei grossisti sono state poi modificate dal Decreto Legge 78/2010. La rimanente quota dell'8% (al 66,65%) è ridistribuita tra grossisti e farmacisti.

Infine, con Determinazione dell'8 aprile 2011, l'AIFA, in applicazione della disposizione di cui al comma 9, dell'articolo 11 del Decreto Legge 78/2010, ha operato una riduzione dei prezzi di riferimento dei medicinali inseriti nelle liste di trasparenza, sulla base di una ricognizione dei prezzi vigenti nei Paesi dell'Unione Europea¹⁴.

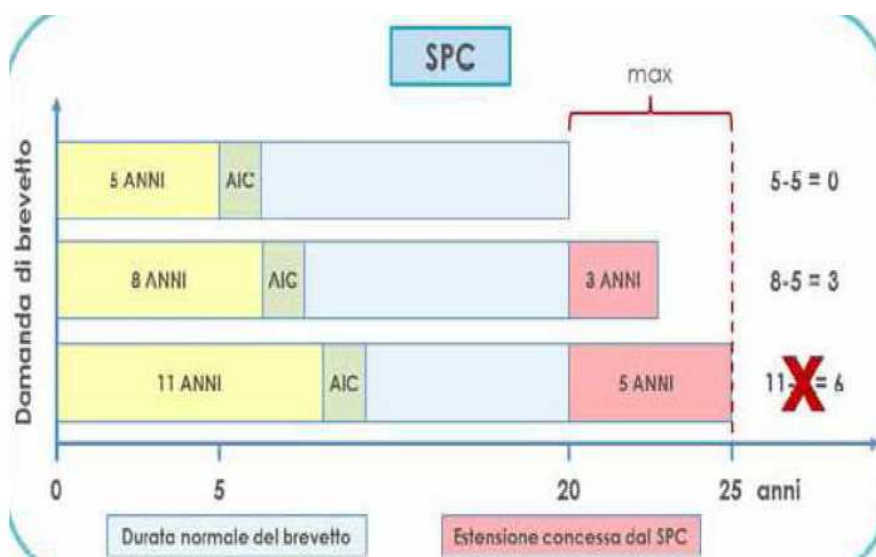
Ricapitolando, il periodo di tutela brevettuale dei medicinali è finalizzato a garantire il recupero degli investimenti in ricerca e tecnologia effettuati da un'azienda farmaceutica che ha sviluppato un nuovo farmaco. Tale periodo è fissato dalla normativa in 20 anni a partire dal

deposito del brevetto e quindi comprende anche la fase di ricerca e sviluppo che precede l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del medicinale⁸.

In base all'art. 13 comma 1 del Regolamento 469/09 (che ha integralmente sostituito il Regolamento 1768/92), la durata di protezione conferita dal SPC è stabilita essere uguale al periodo intercorso tra la data di deposito del brevetto e la data della prima autorizzazione all'immissione in commercio, ridotto di cinque anni, e comunque non superiore a cinque.

Di conseguenza, nel caso in cui il tempo necessario per l'ottenimento dell'AIC sia maggiore di 5 anni dal deposito del brevetto, la normativa prevede un prolungamento della copertura (CPS) che non può comunque superare i 5 anni (Figura 2)⁸.

Figura 2. Durata della copertura brevettuale dei farmaci



Dagli esempi riportati in Figura 2 si evince che:

- nel caso in cui il periodo intercorrente tra il deposito del brevetto e il rilascio dell'AIC non superi i 5 anni, la copertura brevettuale è di 20 anni;
- qualora tale periodo sia compreso tra i 5 e i 10 anni, è prevista un'estensione della copertura brevettuale pari alla durata del periodo antecedente l'AIC (8 anni nell'esempio) decurtato di 5 anni (SPC = 3 anni nell'esempio);
- qualora il periodo antecedente l'AIC sia uguale o superiore ai 10 anni, l'estensione supplementare non può comunque eccedere i 5 anni⁸.

Dopo la scadenza brevettuale di un farmaco, altre aziende farmaceutiche, possono mettere in commercio un medicinale equivalente/generico munendosi delle medesime autorizzazioni previste per il medicinale di riferimento, ossia autorizzazione alla produzione e AIC⁸.

Per la registrazione di un equivalente, il D.Lgs. 219/2006 prevede una procedura semplificata: l'articolo 10 dispone infatti che il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un equivalente di un medicinale autorizzato o che è stato autorizzato da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea¹⁴.

L'articolo 10 riporta inoltre: “Un medicinale generico autorizzato ai sensi del presente articolo non può essere immesso in commercio, finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento”...“Il periodo di dieci anni è esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'AIC ottiene un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti”.

Per l'ottenimento dell'AIC di qualsiasi farmaco, originatore o equivalente/generico, il richiedente deve presentare il dossier di registrazione (CTD = Common Technical Document), organizzato in cinque moduli⁸:

Modulo 1: informazioni amministrative (riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo, etichetta);

Modulo 2: riassunti dei dati presentati nei successivi tre moduli;

Modulo 3: qualità della produzione;

Moduli 4 e 5: studi tossicologici, farmacologici e clinici, a dimostrazione di sicurezza ed efficacia del medicinale.

Nel caso la richiesta di AIC riguardi un medicinale generico, la procedura è semplificata⁸. Nel dossier di un equivalente la documentazione relativa alla sicurezza è sostituita da una relazione sulla letteratura scientifica pubblicata per il medicinale di riferimento. Per quanto riguarda l'efficacia, la documentazione è costituita invece da uno studio di bioequivalenza¹⁴ (*Tabella 6*⁸).

Tabella 6. Moduli del dossier di registrazione di un farmaco

Moduli	Descrizione	Medicinale di riferimento	Medicinale generico
1	Informazioni amministrative	Completo	Completo
2	Riassunti	Completo	Completo
3	Qualità (caratt. chimiche, farmaceutiche per il p.a. e gli eccipienti)	Completo	Completo
4	Sicurezza; relazioni pre-cliniche (vitro, vivo su animali)	Completo	Non richiesto
5	Efficacia/sicurezza; relazioni sugli studi clinici (fasi I-II-III)	Completo	Sostituito da studi di bioequivalenza, quando previsti

Copertura Brevettuale dei Devices

Nella seguente *Tabella 7* vengono riportate le principali differenze che esistono tra farmaco e dispositivo medico (DM):

Tabella 7

DISPOSITIVO MEDICO	FARMACO
1. Meccanismo di azione diretto con terapia specifica in situ/organo	1. Meccanismo di azione indiretto e sistemico, attraverso metaboliti
2. Risultati scarsamente dipendenti della compliance del paziente	2. Risultati fortemente dipendenti dalla compliance del paziente
3. Forte interazione con il contesto professionale ed organizzativo dell'erogatore	3. Debole interazione con il contesto organizzativo dell'erogatore
4. Popolazioni di riferimento di dimensioni ridotte	4. Popolazioni di riferimento di vaste dimensioni
5. Ciclo di vita dei prodotti molto breve (2-3 anni)	5. Ciclo di vita dei prodotti molto lungo (10-30 anni)
6. Approccio multidisciplinare alla ricerca	6. Ricerca guidata da biologia e farmacologia
7. Processi regolatori che responsabilizzano il fabbricante (in Europa "Nuovo Approccio") - Marchio CE	7. Necessità di autorizzazioni per l'immissione in commercio: - AIC nazionale; - AIC europea secondo procedura centralizzata; - AIC europea per mutuo riconoscimento
8. Istituzioni preposte - Comitati Etici; - Ministero della Salute; - Commissione Unica Dispositivi Medici	8. Istituzioni preposte: - EMA (EudraCT); - Comitato Etico Coordinatore + Comitati Etici centri satelliti; - AIFA (Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali)
9. Assente Procedura di rimborsabilità (AIFA)	9. Presente procedura di rimborsabilità (AIFA)
10. Assente definizione del prezzo (AIFA)	10. Presente definizione del prezzo (AIFA)

In seguito a colloqui con informatori scientifici appartenenti a varie e diverse aziende farmaceutiche, produttrici di medicinali immessi in commercio in associazione fissa con un determinato device, abbiamo rilevato che, nel caso di devices dei farmaci respiratori per via inalatoria, il device ha funzione ancillare rispetto al principio attivo; pertanto il binomio farmaco-device viene autorizzato all'immissione in commercio dall'AIFA come farmaco.

Per quanto riguarda questo tipo di farmaci, molte delle aziende farmaceutiche che producono il principio attivo risultano essere produttrici anche del device indispensabile per la somministrazione del farmaco stesso. In tal caso, in base a quanto riferito, l'azienda farmaceutica ha due divisioni separate, una sviluppa il principio attivo mentre l'altra sviluppa il device. Pertanto, tale dispositivo medico, per quanto riguarda la brevettazione, segue un percorso a parte rispetto a quello del principio attivo. Al momento della richiesta dell'AIC ad AIFA le aziende farmaceutiche presentano nel dossier registrativo del farmaco i dati degli studi relativi al principio attivo e una sezione dedicata agli studi relativi al device. Infatti, possiamo notare che nel D.Lgs. 219/2006 Allegato I Parte I "Requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio", è riportato nel Modulo 3 "Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche", alla voce Stabilità del punto 3.1. "Formato e presentazione", la dicitura Dispositivo medico.

Questi devices non vengono registrati nella banca dati del Ministero della Salute e quindi non hanno una CND (Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici) identificativa perché non vengono commercializzati e, pertanto, non sono né utilizzabili né vendibili, in quanto tali ma solo come binomio integralmente unito con il principio attivo.

Nel 1993 con Direttiva CEE 93/42 è stata adottata una normativa concernente i dispositivi medici allo scopo di armonizzare il settore. Alla Direttiva è stata data attuazione in Italia con il D.Lgs. 46/1997 che, ad oggi, regola l'immissione in commercio e la messa in servizio, nel territorio italiano, dei dispositivi medici recanti la marcatura CE. L'articolo 16 comma 1 di tale decreto riporta che "i dispositivi, ad esclusione di quelli su misura e di quelli destinati ad indagini cliniche, che soddisfano i requisiti essenziali previsti all'articolo 3 devono recare al momento dell'immissione in commercio una marcatura di conformità CE". I devices dei farmaci respiratori per via inalatoria sono classificati come dispositivi medici e seguono un percorso di brevettazione a parte rispetto al principio attivo; alla verifica pratica della presenza della marcatura CE sul prodotto, è stato riscontrato che alcuni di questi devices presentano la marcatura ed altri no; al contrario tutti riportano il simbolo di registrazione ® che viene apposto a fianco di un marchio che ha ottenuto la registrazione e che quindi è stato accettato a tutti gli effetti.

Le condizioni di applicabilità della normativa sui DM comprendono: (1) azione principale esplicita con modalità compatibile con quelle previste nella definizione di dispositivi medici contenuta nel D.Lgs 46/97; (2) il prodotto può contenere sostanze o materiali che svolgano un'azione ancillare con meccanismo diverso, fatte salve le esclusioni esplicite (organi, tessuti, cellule e derivato di origine umana, ad eccezione dei derivati del sangue o del plasma; componenti di origine animale, se non resi non vitali). Al gruppo 1 appartengono prodotti ad azione principale compatibile (pacemakers e defibrillatori cardioverter impiantabili, neurostimolatori impiantabili, organi artificiali, protesi esterne elettro/meccaniche, strumentario per chirurgia robotica, apparecchi impiantabili per telemedicina, abbigliamento contenente “smart materials”, etc.); mentre al gruppo 2 appartengono i prodotti combinati (DM + derivato animale reso non vitale, DM + sostanza medicinale, DM + derivato sangue o plasma)¹⁵.

Per alcuni prodotti farmaceutici è difficile individuare qual'è la normativa di riferimento. Questi prodotti sono detti “BORDERLINE” e possono avere, oltre ad un'attività meccanica, anche quella biologica o farmacologica. In linea generale, spetta al Fabbrikante individuare la normativa che regola i propri prodotti e all'Organismo Notificato la validazione di ciò che il Fabbrikante ha proposto. In caso di dubbio, saranno le Autorità competenti a decidere sulla collocazione dei prodotti borderline.

Per quanto riguarda i prodotti combinati DM + sostanza medicinale possiamo distinguere tre diverse categorie: DM e Medicinale integralmente uniti (per esempio siringhe preriempite, spray o nebulizzatori per aerosol), DM destinato a somministrazione di medicinali (per esempio penne da caricare con cartucce di farmaco), DM comprendente Medicinale con azione accessoria (per esempio cateteri venosi centrali o spaziatori antibiotati).

Per quanto riguarda la prima categoria di prodotti combinati nei quali Dispositivo Medico e Medicinale sono integralmente uniti la normativa di riferimento comprende sia il D.Lgs. 219/2006 che il D.Lgs.46/97 art. 2 comma 1 “Qualsiasi dispositivo destinato a somministrare un medicinale ai sensi dell'articolo 1 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che recepisce il codice comunitario sui medicinali per uso umano, e' soggetto al presente decreto, fatte salve le disposizioni del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, relative al medicinale. Se, tuttavia, un dispositivo di questo tipo e' immesso in commercio in modo che il dispositivo ed il medicinale siano integralmente uniti in un solo prodotto, destinato ad essere utilizzato esclusivamente in tale associazione, e non riutilizzabile, tale prodotto viene disciplinato dal decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. I pertinenti requisiti essenziali dell'allegato I del presente decreto legislativo si applicano per quanto attiene alle caratteristiche di sicurezza e di prestazione del dispositivo”. La Normativa sui DM non è applicata completamente; il DM

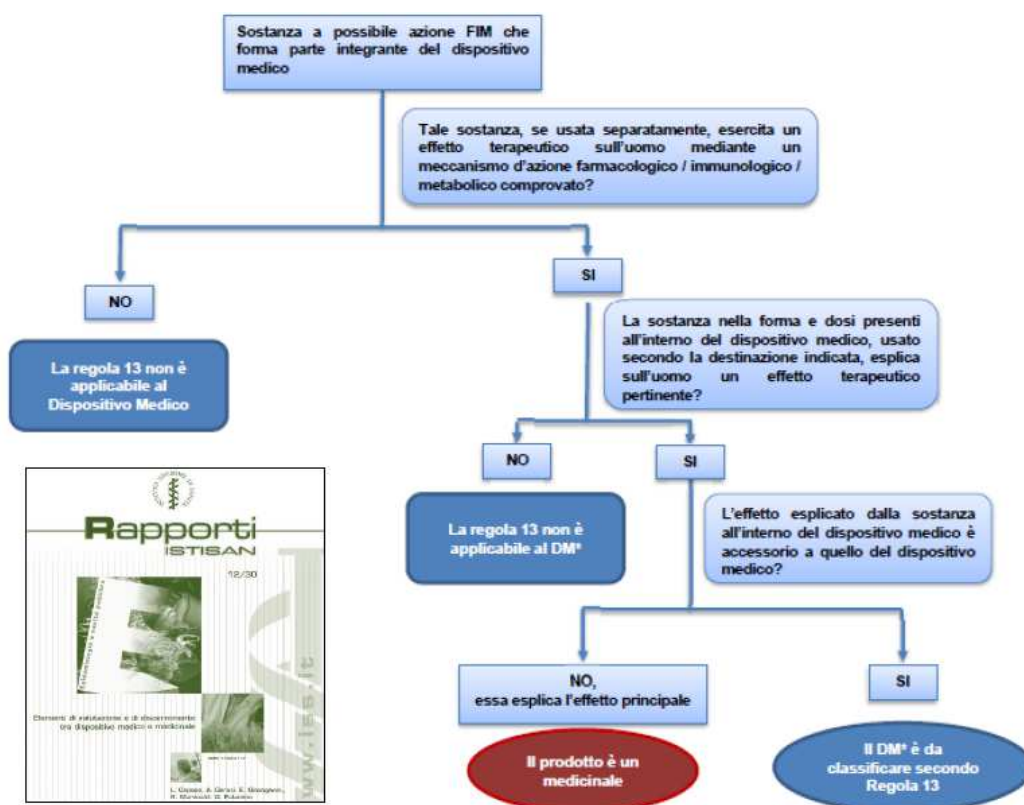
non è marcato CE e non c'è obbligo di consultazione dell'Autorità Competente o dell'Organismo Notificato in merito al rispetto dei requisiti essenziali (v. MEDDEV 2.1/3 rev. 2 sezione C).

La seconda categoria di prodotti combinati comprende Dispositivi Medici destinati a somministrazione di medicinali. Il DM è separato dal medicinale, anche se eventualmente nella stessa confezione di vendita, e risponde al D.Lgs 46/97; il farmaco è disciplinato dal D.Lgs 219/06.

La terza categoria di prodotti combinati comprende Dispositivi Medici comprendenti Medicinale con azione accessoria, la normativa di riferimento comprende il D.Lgs.46/97 art. 2 comma 2. Per questa categoria è prevista la consultazione obbligatoria, da parte dell'Organismo Notificato, di un'Autorità Competente in materia di prodotti medicinali (utilità, qualità, sicurezza) (v. MEDDEV 2.1/3 rev. 2 sezione B)¹⁵.

Inoltre, esistono delle Regole speciali di classificazione dei DM. Al punto 4.1. del D.Lgs. 46/97 - Allegato IX - sezione III, è riportata la Regola 13: tutti i dispositivi che comprendono come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219 e che possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo, rientrano nella classe III. Tutti i dispositivi che incorporano, come parte integrante, un derivato del sangue umano rientrano nella classe III (*Figura 3*).

Figura 3. Flow-chart per comprendere se il prodotto analizzato è un medicinale o un dispositivo medico da classificare secondo la Regola 13



I devices dei farmaci respiratori per via inalatoria sono coperti da brevetto industriale e possono essere suddivisi in marketed proprietary e off-shelf devices (alcuni esempi sono riportati nella *Tabella 8*) a seconda che la ditta produttrice e titolare del brevetto del device sia o meno un'azienda farmaceutica, che spesso è anche titolare dell'AIC del farmaco contenuto all'interno del device stesso¹⁶.

Tabella 8. Esempi di devices marketed proprietary e off-shelf

Marketed proprietary	Off-shelf devices
Diskus (GlaxoSmithKline)	Aerolizer (Plastiapè)
HandiHaler (BIL)	Pulvinal (Plastiapè)
Turbohaler (Astrazeneca)	
Novolizer (Meda)	

Per esempio, l'azienda Plastiap, un'azienda di packaging farmaceutico e cosmetico, che sviluppa ed industrializza inalatori per polveri e che ha prodotto Aerolizer (Novartis Pharma), Pulvinal (Chiesi Farmaceutici) e Turbospin (PH&T), ha anche al proprio attivo diverse famiglie di inalatori di propria progettazione. Plastiap ha prodotto un dispositivo monodose per capsule di ultima generazione, ideale per un ampio spettro di farmaci inalatori. L'inalatore monodose per capsule di ultima generazione realizzato dall'azienda è il Monodose RS01. Interamente sviluppato da Plastiap, l'inalatore è oggetto di diversi brevetti internazionali (Europa, Stati Uniti d'America, Canada, Australia, Giappone). Plastiap ha inoltre depositato un Type III Drug Master File presso la US Food and Drug Administration per supportare i clienti che intendono registrare e commercializzare il loro farmaco nel mercato americano. L'RS01 costituisce dunque la piattaforma ideale per un ampio spettro di farmaci inalatori: da un lato può essere considerato una soluzione semplice ed economica per farmaci generici, anche con bassi volumi di produzione, dall'altro rappresenta una soluzione affidabile e pronta all'uso da utilizzare nello sviluppo di formulazioni fortemente innovative, dove è necessario limitare le variabili in gioco, abbattendo rischi e costi dello sviluppo del dispositivo, e consentendo così ai ricercatori di concentrare i loro sforzi e i loro investimenti sulle formulazioni¹⁷.

Il brevetto è un titolo che consente a chi ha realizzato un'invenzione di poterla produrre e commercializzare in esclusiva nello stato in cui il brevetto è stato richiesto. Ottenere un brevetto è quindi di fondamentale importanza per chi ha investito nell'innovazione e nella ricerca in quanto solo così si potrà assicurare un'esclusiva ed impedire ad altri di copiare il proprio prodotto. Si possono brevettare prodotti innovativi di qualsiasi tipo (macchinari, oggetti di uso quotidiano, contenitori, dispositivi elettronici...) oppure procedimenti, anche chimici, per ottenere un determinato prodotto. Sono poi brevettabili gli alimenti, i composti e le sostanze¹⁸.

L'art. 45 del Codice della Proprietà Industriale (CPI), emanato con Decreto Legislativo 10 febbraio 2005, n. 30, stabilisce che possono essere brevettate le invenzioni che appartengono a qualsiasi settore della tecnica e prevede invece che non possono essere brevettate «a) le scoperte, le teorie scientifiche e i metodi matematici; b) i piani, i principi ed i metodi per attività intellettuali, per gioco o per attività commerciale ed i programmi di elaboratore; c) le presentazioni di informazioni». Lo stesso articolo precisa tuttavia che il divieto vale a condizioni che quanto dette scoperte e detto software siano considerati "in quanto tali" per cui se attraverso di essi si realizza un'invenzione essa potrà essere, previa opportuna analisi, brevettata. Non possono poi essere brevettati i metodi per il trattamento chirurgico e

terapeutico, mentre possono esserlo i dispositivi medici. Non possono essere brevettate le razze animali ma possono esserlo i procedimenti microbiologici¹⁸.

Esistono due tipi di brevetto: il brevetto per invenzione ed il brevetto per modello di utilità.

L'invenzione è la forma di protezione più forte che viene concessa a quei trovati che hanno un alto grado di innovazione ma che, soprattutto, rappresentano una soluzione nuova ed originale ad un problema tecnico mai risolto prima. Il brevetto per invenzione ha una durata di 20 anni a decorrere dalla data del deposito della domanda e come tutti i brevetti non può essere rinnovato alla scadenza.

Il modello di utilità è un tipo di brevetto che esiste in Italia ed in pochi altri Stati. Esso viene normalmente concesso, anche in quegli Stati che prevedono un esame sostanziale per le invenzioni, senza alcun tipo di esame e pertanto è più facile da ottenere ma anche più difficile da proteggere, dura 10 anni e non è rinnovabile. Al modello di utilità si ricorre per proteggere quegli oggetti (non i procedimenti) che rappresentano una modifica di oggetti esistenti che comporta una maggiore utilità o facilità d'uso dell'oggetto stesso. Normalmente si dice che con il modello di utilità si protegge la forma di un prodotto che abbia una sua specifica funzionalità¹⁸.

Spesso scegliere tra invenzione e modello di utilità non è cosa facile e per questo la legge prevede la possibilità di effettuare quello che si chiama un “doppio deposito” (art. 84 del CPI), ovvero un deposito contemporaneo della stessa domanda di brevetto sia come invenzione che come modello di utilità, lasciando che sia l'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi del Ministero dello Sviluppo Economico a scegliere tra l'una e l'altra soluzione. Al di là della statica definizione legislativa riuscire a comprendere che cosa possa essere brevettabile come invenzione richiede molto studio e molta pratica anche se in modo sintetico si è soliti dire, con una definizione che soddisfa poco, che l'invenzione rappresenta una soluzione innovativa ad un problema tecnico mentre il modello di utilità rappresenta una modifica migliorativa di oggetti esistenti¹⁸.

Un brevetto per essere valido deve essere NUOVO, INVENTIVO, LECITO e dotato del carattere della INDUSTRIALITA'.

Il brevetto deve essere nuovo in modo assoluto, cioè non essere mai stato prodotto o brevettato in nessuna parte del mondo. Il concetto di novità viene inteso in senso ampio e si ricomprende nello “stato della tecnica” tutto ciò che è stato reso pubblico, in Italia o all'estero, prima della data di deposito della domanda di brevetto. Se un oggetto è stato realizzato o brevettato ad esempio in Cina ma non in Italia, ciò significa che chiunque in Italia potrà produrlo e venderlo, ma non certo che possa anche brevettarlo.

Il brevetto deve essere anche originale o inventivo. L'attività inventiva sussiste ogni volta che l'invenzione non risulta in modo evidente dallo stato della tecnica per una persona esperta del ramo. Un'invenzione per essere brevettabile non deve essere soltanto "nuova" nel senso di inesistente ma deve essere anche non banale e rappresentare un progresso, un passo in avanti, rispetto allo stato della tecnica attuale.

Si possono poi brevettare solo soluzioni che possono essere riprodotte a livello industriale.

Non si possono brevettare oggetti che possono ledere il senso del buon costume o essere contrarie all'ordine pubblico, concetti questi in continua evoluzione¹⁸.

Il titolare del brevetto acquista il diritto di fare uso esclusivo dell'invenzione. Come previsto chiaramente dall'art. 66 del CPI, il titolare acquista il diritto di attuare l'invenzione e di trarne profitto. In particolare il titolare acquista: «a) se oggetto del brevetto è un prodotto, il diritto di vietare ai terzi, salvo consenso del titolare, di produrre, usare, mettere in commercio, vendere o importare a tali fini il prodotto in questione; b) se oggetto del brevetto è un procedimento, il diritto di vietare ai terzi, salvo consenso del titolare, di applicare il procedimento, nonché di usare, mettere in commercio, vendere o importare a tali fini il prodotto direttamente ottenuto con il procedimento in questione». Al titolare spettano dunque quelli che si chiamano i diritti patrimoniali (art. 63 del CPI) che potranno essere anche ceduti e trasferiti, mentre il diritto morale di essere riconosciuto come autore dell'invenzione è incedibile e spetta sempre all'inventore (art. 62) che può anche essere diverso dal titolare. Si pensi al caso in cui il titolare di un brevetto sia una società e l'inventore sia un dipendente¹⁸.

I diritti esclusivi conferiti dalla legge al titolare si ottengono con la concessione del brevetto. I diritti decorrono tuttavia dalla data di deposito della domanda di brevetto e durano 20 anni (10 per il modello di utilità) allo scadere dei quali non è possibile rinnovare il brevetto che scade e diventa liberamente riproducibile da tutti. Per potere mantenere in vita il brevetto occorre pagare la tassa di mantenimento prevista annualmente o, per i modelli di utilità, allo scadere del primo quinquennio.

Come previsto dall'art. 75 del CPI il brevetto decade per mancato pagamento della tassa annuale prevista. La tassa deve essere pagata alla scadenza ma può essere anche pagata, con sovrattassa, nei sei mesi successivi. Scaduto questo ulteriore termine il brevetto decade senza alcuna possibilità di recuperarlo. Il brevetto decade altresì anche qualora l'invenzione non sia stata attuata entro tre anni dalla concessione del brevetto (o quattro anni dal deposito della domanda) e siano trascorsi due anni dalla concessione di una licenza obbligatoria al titolare del brevetto (art. 70)¹⁸.

I brevetti sono diritti territoriali, e pertanto sono protetti unicamente in quei Paesi e in quelle regioni, vale a dire determinati insiemi di Paesi, in cui sono stati concessi. In altri termini, se un

brevetto è privo di protezione in un Paese, l'invenzione (o il modello di utilità, o la nuova varietà vegetale) potrà essere replicata, utilizzata, importata o venduta da chiunque in quel territorio. La protezione di un brevetto nei Paesi stranieri dà al titolare la possibilità di beneficiare degli stessi diritti esclusivi di cui gode in Italia¹⁹.

I diritti di brevetto possono essere ceduti a terzi, nel caso per esempio l'inventore non abbia le capacità industriali per poter sfruttare adeguatamente la sua invenzione. L'esistenza dei brevetti viene giustificata dal fatto che, grazie ai diritti di sfruttamento economico esclusivo, viene stimolata la produzione di nuove invenzioni, che diventeranno poi di pubblico dominio allo scadere del brevetto.

In realtà, al momento della pubblicazione della domanda di brevetto, generalmente 18 mesi dopo il primo deposito, il pubblico viene a conoscenza della particolare invenzione, e del modo di implementarla.

Per l'ottenimento ed il mantenimento del brevetto si corrisponde allo Stato una certa somma. I brevetti possono essere definitivi o soggetti a rinnovo annuale, e valgono per un certo periodo (di solito al massimo 20 anni dalla data di deposito della domanda di brevetto, ma variabile a seconda degli Stati).

La modalità per la concessione dei brevetti può variare da Stato a Stato.

Esistono accordi internazionali in forza dei quali è possibile ottenere la concessione di un brevetto in più stati effettuando un'unica domanda, come ad esempio la "Convenzione sulla concessione del brevetto europeo"²⁰.

Liste di Trasparenza AIFA: Sostituibilità dei Farmaci Respiratori

Quando vengono autorizzati uno o più medicinali generici di un farmaco rimborsato dal SSN la cui protezione brevettuale è scaduta, l'Agenzia Italiana del Farmaco include sia l'originator che i generici corrispondenti in una lista, chiamata lista di trasparenza, aggiornata periodicamente e disponibile sul sito internet dell'AIFA. I farmaci raggruppati insieme nella lista di trasparenza sono sostituibili. In questa lista il medicinale originator e i generici corrispondenti vengono elencati insieme, con il corrispondente prezzo di riferimento. In particolare, con l'articolo 85, comma 28, della legge 388/2000 sono state istituite le attuali liste di trasparenza, che vengono mensilmente pubblicate sul sito dell'AIFA. Successivamente, il decreto legge 347/2001 ha disposto quanto segue:

- ai fini della tutela brevettuale, sono considerati validi solo i brevetti sul principio attivo;
- tutti i medicinali a base dello stesso principio attivo, con uguale via di somministrazione, forma farmaceutica e dosaggio unitario alla scadenza della tutela brevettuale sono considerati reciprocamente sostituibili;
- la confezione con il prezzo più basso tra quelle equivalenti e tra di loro reciprocamente sostituibili costituisce il prezzo di rimborso (prezzo di riferimento) che viene posto a carico del SSN; l'eventuale differenza tra il medicinale erogato e il prezzo di riferimento è a carico dei pazienti (ad eccezione degli invalidi di guerra titolari di pensione vitalizia);
- è data facoltà alle Regioni di adottare disposizioni idonee sulla base dell'effettiva disponibilità degli equivalenti nel circuito distributivo regionale¹⁴.

Con Determina AIFA n. 633 del 09.07.2013 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato al commercio la specialità medicinale Rolenium Elpenhaler® (polvere inalatoria a base di salmeterolo/fluticasone) indicata per il trattamento dell'asma e della BPCO.

La specialità si affianca, per tipologia di composizione ed indicazioni, ad altri medicinali già disponibili nel mercato italiano (Aliflus Diskus® e Seretide Diskus®) ma non è inserita nelle liste di trasparenza di AIFA a causa del diverso dispositivo di erogazione. Infatti, Elpenhaler® è un inalatore monodose (capsule) dove i due principi attivi sono contenuti in due capsule separate e quindi devono essere miscelati. Diskus® è un inalatore multidose contenente i due principi attivi già miscelati.

Al contrario, per quanto riguarda, per esempio, Formoterolo 60 cps da 12mcg il brevetto risulta essere scaduto e sono disponibili sul sito AIFA, nella lista di trasparenza, prodotti originator e generici corrispondenti che risultano sostituibili tra loro. Questi prodotti presentano stesso principio attivo, via di somministrazione, forma farmaceutica e dosaggio unitario ma devices diversi.

Farmaci per Via Aerosolica

La categoria dell'aerosol include qualsiasi sostanza liquida o solida allo stato di particelle fini. Un "aerosol medicale" è una qualsiasi sospensione di farmaco liquido (nebulizzatore o pMDI) o solido in un gas propellente²¹. Il nostro apparato respiratorio dispone di sistemi di filtraggio ed eliminazione di sostanze/particelle nocive per cui, per la somministrazione di farmaci a livello polmonare, è necessario superare o aggirare tali "ostacoli". I metodi per generare aerosol, formulare farmaci e far arrivare i farmaci in modo efficace laddove si desidera che

arrivino, costituisce la scienza per la somministrazione dell'aerosol terapeutico. Come per qualsiasi disciplina scientifica, la prima cosa da fare è comprendere i termini e le definizioni utilizzate per descrivere i principi della terapia aerosolica allo scopo di padroneggiare successivamente i relativi metodi. Esistono alcune definizioni importanti in materia di somministrazione dei farmaci per via aerosolica:

- dose emessa: la massa di farmaco che esce da un generatore di aerosol;
- dose inalata: la percentuale della dose nominale o emessa che viene inalata;
- dose nominale: la dose totale del farmaco messa nel nebulizzatore;
- massa inalata: la quantità inalata di farmaco;
- massa respirabile: il prodotto che si ottiene moltiplicando la quantità di particelle fini per la massa inalata;
- volume morto (o volume residuo): è la quantità di farmaco che rimane nel nebulizzatore alla fine di un trattamento.

I principali meccanismi di deposizione dell'aerosol comprendono l'impatto inerziale, la sedimentazione gravitazionale e la diffusione.

- L'impatto inerziale si verifica con le particelle più grandi ($> 3 \mu\text{m}$), che entrano a velocità elevata.
- La sedimentazione gravitazionale è funzione della massa delle particelle e del tempo, con una percentuale di deposizione che è proporzionale alle dimensioni e alla massa.
- La diffusione si verifica con le particelle più piccole di $1 \mu\text{m}$.

Sono questi i meccanismi che entrano in gioco quando le particelle aerosoliche vengono inalate attraverso la bocca o il naso.

Le particelle più grandi ($10 \mu\text{m}$) vengono filtrate dal naso e/o dall'orofaringe, in gran parte per impatto inerziale; le particelle di $5\text{-}10 \mu\text{m}$ normalmente raggiungono le generazioni prossimali delle vie aeree inferiori, e le particelle di $1\text{-}5 \mu\text{m}$ raggiungono la periferia polmonare.

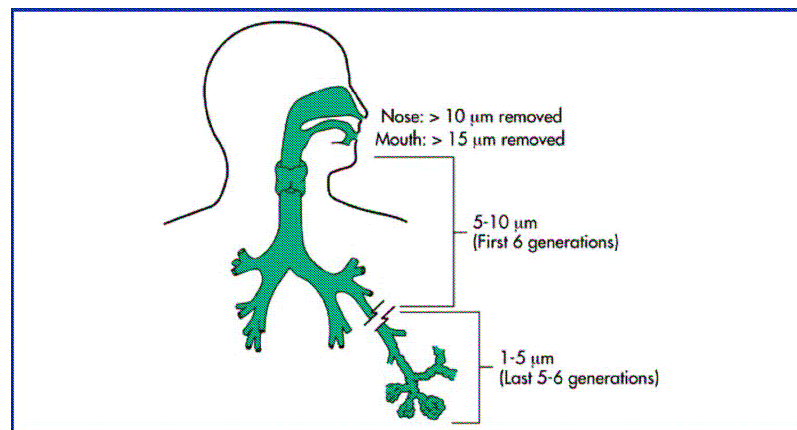
Le dimensioni delle particelle giocano un ruolo importante nella deposizione polmonare, insieme alla velocità delle stesse e al tempo di sedimentazione. Con l'aumento delle dimensioni delle particelle al di sopra del valore di $3 \mu\text{m}$, la deposizione dell'aerosol si sposta dalla periferia polmonare alle vie aeree di conduzione. La deposizione orofaringea aumenta a mano a mano che le dimensioni delle particelle aumentano al di sopra dei $6 \mu\text{m}$. Con particelle molto piccole, di $1 \mu\text{m}$ o meno, le perdite dovute all'espiazione sono alte. Di conseguenza, le dimensioni più adatte per raggiungere la periferia polmonare sono comprese tra 1 e $5 \mu\text{m}$,

mentre le particelle di 5-10 μm si depositano principalmente nelle vie aeree di conduzione e quelle di 10-100 μm per la maggior parte nel naso.

I dispositivi utilizzati nella pratica clinica producono un particolato che viene definito, per le sue dimensioni, eterodisperso (detto anche polidisperso), il che significa che siamo in presenza di un aerosol composto da un mix di particelle di dimensioni diverse tra loro. Una misura che quantifica un aerosol polidisperso è la mediana del diametro di massa (MMD). Questa misura determina la dimensione delle particelle (in μm) sopra e sotto la quale è contenuto il 50% delle particelle. Ed è anche la dimensione delle particelle che divide in parti uguali la massa, o la quantità di farmaco contenuta nella distribuzione delle particelle in base alle dimensioni. Questo dato viene abitualmente indicato come diametro aerodinamico mediano di massa, o MMAD, per il modo in cui vengono misurate le dimensioni delle particelle. Più l'MMAD è grande e più le particelle presentano un diametro di maggiori dimensioni.

Come si può vedere nella *Figura 4*, le particelle più grandi, comprese tra 5 e 10 μm , raggiungono i bronchi di maggiori dimensioni, e quelle comprese in un range di 1-5 μm penetrano nelle vie aeree inferiori e nella periferia polmonare²².

Figura 4. Visione semplificata dell'effetto della dimensione delle particelle dell'aerosol sul sito di deposizione preferenziale lungo le vie aeree.



Per la somministrazione di farmaci per via aerosolica vengono utilizzati comunemente tre tipi di generatori:

- Nebulizzatore (small volume nebulizer - SVN)
- Inalatore predosato (pressurized metered-dose inhaler - pMDI)
- Inalatore di polvere secca (dry powder inhaler - DPI)

Il nebulizzatore di Piccolo Volume (SVN) è un generatore di aerosol che trasforma soluzioni di farmaci liquidi o sospensioni in aerosol ed è azionato da aria compressa, ossigeno, da un compressore o da un dispositivo ad energia elettrica.

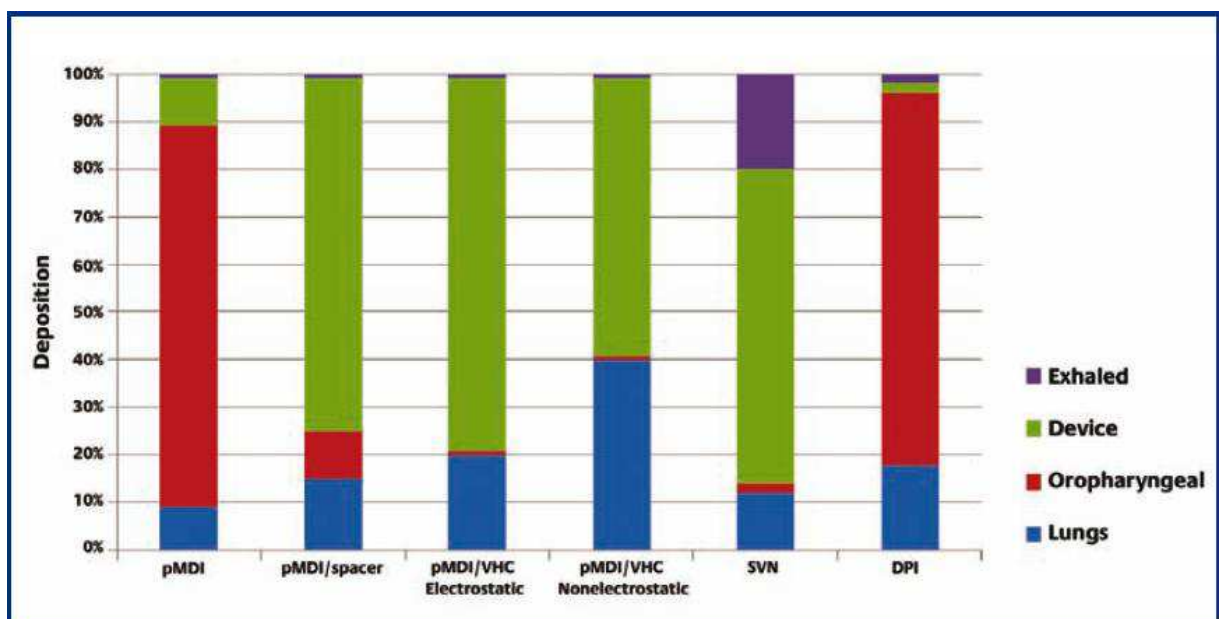
L'inalatore Pressurizzato e Predosato (pMDI) è un piccolo dispositivo, portatile, con farmaco e dispositivo abbinati, indipendente, che somministra più dosi di farmaco di entità nota (predosato). A causa dell'alta dispersione del medicinale nell'orofaringe e delle difficoltà di coordinazione manuale durante l'uso dei pMDI, questi sono spesso usati con dispositivi ausiliari quali le camere di espansione (holding chambers) e gli spaziatori (spacers).

L'inalatore di Polvere Secca (DPI) è un dispositivo per erogare aerosol sotto forma di polvere, usualmente disponibile con sistema dosato attuato dal respiro.

La deposizione polmonare oscilla tra l'1 ed il 50%²³⁻²⁷ con i sistemi usualmente impiegati nella pratica clinica.

La deposizione è dipendente da un insieme di fattori quali il dispositivo, il paziente, il farmaco e la patologia. Per esempio, dei 200 microgrammi (μg) di albuterolo inalati con due attivazioni o con puff da un pMDI, con la tecnica di somministrazione eseguita correttamente, solo 20-40 μg circa raggiungono i polmoni. La *Figura 5* indica le percentuali di deposizione di farmaco per differenti sistemi di aerosol, mostrando che le perdite in orofaringe, quelle nel dispositivo e le perdite nell'ambiente che avvengono durante l'espirazione, differiscono a seconda dei tipi di dispositivi per aerosol, così come differiscono le dosi polmone.

Figura 5. Deposizione del farmaco con i comuni dispositivi per aerosol. Con differenti colori sono illustrate le varie percentuali di deposizione del farmaco nei polmoni e le perdite nell'orofaringe, nel dispositivo e nell'esperto. pMDI = inalatore predosato; VHC = distanziatore con valvola; SVN = nebulizzatore di piccolo volume; DPI = inalatore di polvere secca.



È importante rendersi conto che differenti tipi di dispositivi per aerosol depositano nei polmoni differenti percentuali della dose totale di un dato farmaco (detta anche **dose “nominale”**). Oltre a ciò, i differenti tipi di dispositivi per aerosol, quali il nebulizzatore e il pMDI, non hanno la stessa dose nominale. Se ad esempio adoperiamo l'albuterolo, la tipica dose nominale per un pMDI è di due attivazioni, cioè circa 200 µg, mentre la tipica dose nominale per un nebulizzatore è di 2.5 mg, cioè una dose di farmaco 12 volte maggiore. Queste differenze si possono rilevare dalla *Tabella 9* nella quale sono elencate le dosi nominali di diversi farmaci sia per i pMDI sia per i nebulizzatori.

Tabella 9. Differenza di dose nominale (totale) tra un pMDI ed un SVN per diverse preparazioni farmacologiche		
Farmaco	pMDI dose nominale	SVN dose nominale
Albuterolo	0.2 mg (200 µg)	2.5 mg
Ipratropio	0.04 mg (40 µg)	0.5 mg
Acido Cromoglicico	2 mg	20 mg
Levalbuterolo	0.045 mg - 0.09 mg	0.31 mg - 1.25 mg

Nel passato si pensava che i nebulizzatori fossero più efficaci rispetto ai pMDI, soprattutto per i broncodilatatori a breve durata d'azione (short-acting) impiegati nelle esacerbazioni dell'ostruzione bronchiale. Al contrario, le evidenze scientifiche hanno mostrato risultati clinici equivalenti, sia che venga utilizzato un pMDI, sia un nebulizzatore o un DPI, purché il paziente sia in grado di usare il dispositivo correttamente²⁸. Per i broncodilatatori, si ottiene la stessa risposta clinica con la dose indicata nel foglietto illustrativo sia con pMDI sia con nebulizzatore, nonostante la dose nominale utilizzata col nebulizzatore sia più grande. Poiché ognuno di questi generatori di aerosol, se utilizzato in modo appropriato, può essere efficace con la posologia indicata sulla confezione, il dosaggio dovrebbe essere dispositivo-specifico e basato su quanto specificato in etichetta.

I nuovi dispositivi per l'aerosolterapia e le nuove formulazioni dei farmaci stanno aumentando l'efficienza della deposizione polmonare rispetto ai tradizionali dispositivi comunemente impiegati.

Per esempio, la deposizione polmonare per l'HFA-beclometasone dipropionato (QVARTM, Teva Pharmaceutical, North Wales, PA), approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) ma non ancora in commercio in Italia, è compresa nel range del 40-50% della dose nominale utilizzando una formulazione per pMDI con gli idrofluoroalcani, che sostituiscono i vecchi propellenti²⁹ quali i clorofluorocarburi (CFC). I device, quali l'inalatore Respimat® (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, CT), hanno mostrato una deposizione polmonare del 40%³⁰. Sebbene l'efficacia per la dose polmone vari tra i diversi dispositivi, gli

inalatori con una percentuale di deposizione polmonare relativamente bassa si sono dimostrati ottenere comunque gli effetti terapeutici per l'obiettivo desiderato.

Ci sono numerosi vantaggi e svantaggi in merito all'inalazione di farmaci per trattare le malattie polmonari. Il vantaggio principale della terapia inalatoria è quello di poter trattare il polmone direttamente e con dosi più basse, con conseguenti minori effetti collaterali rispetto alla somministrazione per os³¹.

I vantaggi comprendono: dosi inferiori rispetto alle dosi sistemiche, inizio dell'effetto più veloce rispetto all'assunzione per os, il farmaco viene rilasciato direttamente nei polmoni con una minima esposizione sistemica, minori effetti collaterali sistemici, la terapia con farmaci da inalare è meno dolorosa di un'iniezione e relativamente agevole.

Invece, gli svantaggi riguardano: il deposito nei polmoni che è una frazione relativamente bassa della dose totale di aerosol, una serie di variabili (corretto pattern respiratorio, utilizzo del dispositivo) che possono influire sul deposito nei polmoni e sulla riproducibilità della dose, la difficoltà nel coordinare il movimento della mano e l'inspirazione con pMDI, la mancanza di conoscenza dell'ottimale e corretto uso dei dispositivi per aerosol dei pazienti e degli operatori sanitari, il numero e la variabilità dei modelli dei dispositivi che confondono i pazienti ed i clinici, la mancanza di un'informazione tecnica standardizzata sugli inalatori per i clinici.

Poiché i propellenti CFC utilizzati nei pMDI sono in via di eliminazione, i vecchi farmaci per aerosol sono stati cambiati con i più recenti con le formulazioni che contengono i propellenti HFA.

NEBULIZZATORI DI PICCOLO VOLUME (SVN)

I nebulizzatori di piccolo volume (SVN) sono generatori di aerosol molto diffusi tra i clinici e i pazienti. Convertono soluzioni o sospensioni di farmaci in aerosol che si deposita nelle basse vie respiratorie con una minima collaborazione da parte del paziente.

Vantaggi e Svantaggi degli SVN

I nebulizzatori sono stati il cardine della terapia aerosolica in acuzie e in area critica. Inoltre, sono il dispositivo d'elezione per pazienti come i neonati, i bambini piccoli, e gli anziani che sono incapaci di collaborare, che hanno difficoltà di coordinazione o nel far funzionare i vari inalatori. Questa funzionalità compensa i problemi, associati ai nebulizzatori, di trasportabilità, peso, rumore, costo e tempo di somministrazione. La *Tabella 10* elenca i vantaggi e gli svantaggi dei nebulizzatori.

Tabella 10. Vantaggi e svantaggi dei nebulizzatori	
Vantaggi	Svantaggi
Capacità di nebulizzare molti tipi di soluzioni farmacologiche.	Il tempo di somministrazione può variare da 5 a 25 minuti.
Capacità di nebulizzare combinazioni di farmaci, se questi sono compatibili.	La strumentazione necessaria può essere ingombrante.
Necessità di cooperazione e coordinazione minime da parte del paziente.	Necessità di una fonte di energia (elettricità, batterie, gas compressi).
Utili con pazienti molto giovani, molto anziani, debilitati o in distress respiratorio.	Potenziabile danno agli occhi se il farmaco viene somministrato con una maschera.
Possibilità di modificare la concentrazione e la dose dei farmaci.	Variabilità delle caratteristiche della performance tra i diversi tipi, marche e modelli.
Possibilità di essere usati con un pattern respiratorio normale, e pausa inspiratoria (trattenere il fiato) non essenziale per essere efficaci.	Necessità di assemblaggio e pulizia. Possibile contaminazione se il farmaco viene gestito in modo improprio o se il dispositivo non viene pulito adeguatamente.

I nebulizzatori sono progettati per essere utilizzati con una grande varietà di formulazioni liquide. Storicamente le soluzioni farmacologiche per inalazione venivano approvate basandosi su studi che utilizzavano nebulizzatori jet standard (il primo tipo di SVN) che disponevano di un'efficienza del 6-12%. L'uso di nebulizzatori più efficienti ha creato il rischio di somministrare dosi inalate al di sopra della soglia superiore della finestra terapeutica, aumentando il rischio di effetti collaterali e di tossicità.

Conseguentemente, la FDA ha richiesto che l'etichetta delle nuove formulazioni liquide identificasse i nebulizzatori utilizzati negli studi clinici. Dato che la somministrazione farmacologica varia a seconda del tipo di nebulizzatore, quando possibile è importante usare il nebulizzatore citato sull' "etichetta" del farmaco. E' importante che i clinici siano a conoscenza delle caratteristiche del nebulizzatore dell' "etichetta".

I nebulizzatori pneumatici jet più comunemente utilizzati negli ospedali e nelle cliniche sono dispositivi mono-paziente usa e getta, a basso costo, prodotti in serie. I nebulizzatori più recenti, più efficienti, sono tuttavia più costosi. Il sistema nebulizzatore può includere un'ampolla/nebulizzatore, un compressore o una batteria, tubi di raccordo e altri accessori. In generale, il compressore o le parti elettriche sono resistenti e duraturi, mentre l'ampolla e gli accessori richiedono una sostituzione più frequente.

Tipi di SVN

Nebulizzatori Jet

I nebulizzatori jet sono alimentati dall'aria compressa o dall'ossigeno al fine di aerosolizzare farmaci liquidi. Sono utilizzati comunemente perché sono il tipo di nebulizzatore meno costoso. Un nebulizzatore jet eroga aria compressa attraverso un ugello, dando origine ad un'area di pressione negativa. La soluzione da aerosolizzare viene aspirata per confluire nel

getto di gas e distribuita in un film liquido. Questo film è instabile e si divide in goccioline a causa della forza di tensione superficiale. Un deflettore – baffle –, frapposto al getto di aerosol, genera particelle ancora più piccole.

Fattori che Influenzano la Performance del Nebulizzatore Jet e l'Erogazione di Aerosol

Ci sono molti fattori che i terapeuti respiratori devono tenere a mente durante l'aerosolterapia. Il design del nebulizzatore determina la grandezza delle particelle e la performance dell'output prodotto, che si riflette alla fine sull'efficacia del farmaco. Sul mercato ci sono vari tipi di nebulizzatori e numerosi studi hanno dimostrato che la performance varia tra le diverse marche, ma anche tra i nebulizzatori della stessa marca^{21,32,33}.

- **Flusso di Gas e Pressione:** I nebulizzatori jet sono progettati per funzionare con vari livelli di flusso e pressione di gas compresso. Ogni modello di nebulizzatore jet è progettato per lavorare al meglio con uno specifico flusso, da 2 a 8 L/min, che dovrebbe essere riportato sull'etichetta del dispositivo. Utilizzare un nebulizzatore jet ad un flusso o una pressione inferiore aumenta la grandezza delle particelle. Per esempio, un nebulizzatore jet progettato per funzionare con 6-8 L/min a 50 psi (1 psi = 6.894,76 Pa = 6,894 kPa = 0,069 bar = 0,703 mH₂O = 51,715 mmHg) produrrà particelle più grandi se utilizzato con un compressore che genera 13 psi. Conseguentemente i nebulizzatori jet dovrebbero essere abbinati ad un compressore o ad una fonte di gas nel rispetto delle caratteristiche con le quali sono stati progettati in origine. Il flusso di gas è inversamente proporzionale al tempo di somministrazione. Usando un flusso più alto durante l'aerosolterapia si ridurrà il tempo necessario a somministrare una data quantità di farmaco.
- **Volume di Riempimento e Volume Morto:** Aumentare il volume di riempimento è un altro fattore che aumenta l'efficienza dei nebulizzatori jet. Questi nebulizzatori non funzionano al meglio con bassi volumi di riempimento come ad esempio 2 mL o meno perché tale quantità rappresenta quasi il volume morto (chiamato anche volume residuo). I nebulizzatori jet non aerosolizzano al di sotto del volume morto; quindi si raccomanda di utilizzare un volume di riempimento di 4-5 mL a meno che il nebulizzatore non sia progettato per volumi di riempimento minori^{21,33}. Questa precauzione diluisce il farmaco, permettendo la nebulizzazione di una quantità più grande (la diluizione fa sì che nel volume residuo rimanga in percentuale meno farmaco), anche se aumenta il tempo di somministrazione. Il volume morto, cioè la quantità di farmaco che rimane nel nebulizzatore alla fine di una somministrazione, può variare da 0.5 a 2.0 mL. Maggiore è il volume morto, minore è la quantità di farmaco nebulizzato.

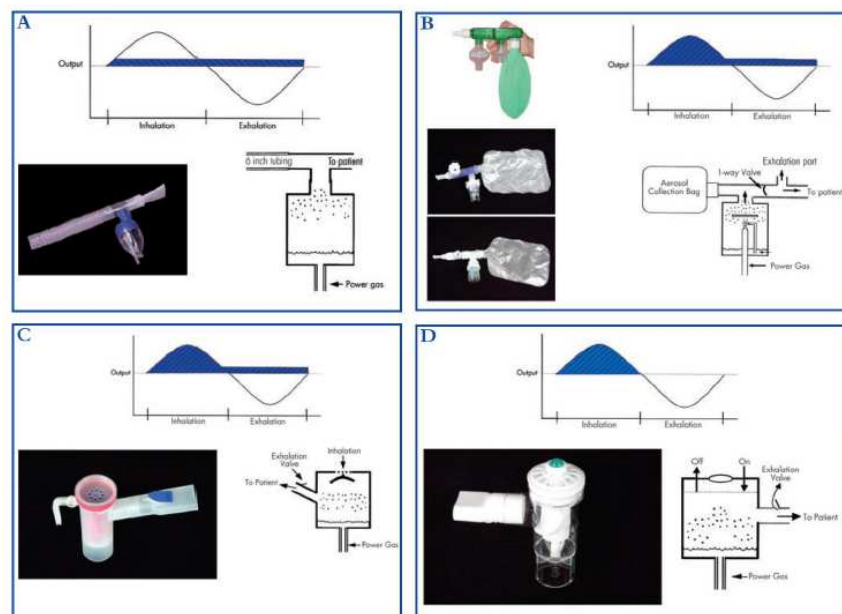
- **Densità del Gas:** A parità di condizioni, la densità del gas usato per alimentare un nebulizzatore jet può incidere sulla deposizione di aerosol influenzando sull'output e sulla grandezza delle particelle. Per esempio, somministrare aerosol con heliox (miscela di elio e ossigeno) può aumentare la deposizione polmonare del 50%. Usare l'heliox con lo stesso flusso utilizzato con l'aria o con l'ossigeno riduce le dimensioni delle particelle e l'output dell'aerosol, aumentando il tempo di somministrazione. Conseguentemente se si utilizza l'heliox il flusso dovrebbe essere aumentato di 1.5-2 volte per ottenere le dimensioni delle particelle e l'output ai livelli ottenuti con aria e ossigeno.
- **Umidità e Temperatura:** Anche umidità e temperatura possono influire sulla grandezza delle particelle e sul volume residuo. Più precisamente, l'evaporazione dell'acqua durante aerosolterapia può ridurre la temperatura dell'aerosol, che si riflette nell'aumento della viscosità della soluzione e nella riduzione dell'output di farmaco del nebulizzatore.
- **Pattern Respiratorio:** Il pattern respiratorio influisce sulla deposizione di aerosol nel tratto respiratorio più periferico. Il paziente dovrebbe essere istruito in modo che durante l'aerosolterapia respiri normalmente e periodicamente effettui respiri profondi.
- **Interfaccia del Dispositivo:** Gli aerosol medicali possono essere somministrati usando un boccaglio o una maschera. Idealmente, sarebbe meglio utilizzare un boccaglio. Il naso tende a filtrare l'aerosol più della bocca, quindi dovrebbe essere incoraggiato l'utilizzo del boccaglio, quando è opportuno. Il boccaglio non può essere utilizzato con i neonati e i lattanti. Inoltre, l'uso del boccaglio può risultare scomodo per la somministrazione di aerosol che richiedono un tempo maggiore del normale. L'uso della maschera aumenta la quantità di farmaco che si deposita sul viso, negli occhi e nel naso. Che si utilizzi il boccaglio o la maschera, il paziente dovrebbe essere istruito in modo che, durante l'aerosolterapia, inspiri attraverso la bocca. Una maschera adeguata per la misura ed il modello può ottimizzare la dose inalata e ridurre la deposizione negli occhi.

Modelli di Nebulizzatori Jet Pneumatici

L'evoluzione dei modelli dei nebulizzatori negli ultimi anni ha creato diverse categorie di nebulizzatori^{34,35}. Ci sono quattro differenti tipi di nebulizzatori jet pneumatici:

- nebulizzatore jet con tubo reservoir,
- nebulizzatore jet con sacca per trattenere l'aerosol,
- nebulizzatore jet breath-enhanced,
- nebulizzatore jet attivato dal respiro.

Figura 6. Differenti tipi di nebulizzatori e relativi output rappresentati dalle aree scure. A. Nebulizzatore jet con tubo reservoir B. Nebulizzatore con sacca per trattenere l'aerosol C. Nebulizzatore breath-enhanced D. Nebulizzatore attivato dal respiro.



A. Nebulizzatore Jet con Tubo Reservoir: È il nebulizzatore meno costoso e più utilizzato. L'output dell'aerosol è continuo durante l'inspirazione, l'espiazione e la pausa, causando la dispersione di farmaco nell'aria ambiente durante l'espiazione e ogni volta che il paziente non respira (Figura 6-A). Conseguentemente, solo il 10-20% dell'aerosol prodotto viene inalato. Al fine di ridurre le perdite di farmaco e aumentare quello inalato, si collegano alla via espiratoria del nebulizzatore un raccordo a T e un tubo corrugato. Questi tipi di nebulizzatori sono stati giudicati inefficienti a causa della bassa percentuale della dose di farmaco somministrata al paziente³⁶. Nella Figura 7 viene illustrato il funzionamento di un nebulizzatore jet. Esempi di modelli di nebulizzatore jet con tubo reservoir includono il Misty-Neb™ (Cardinal Healt, McGaw Park, IL).

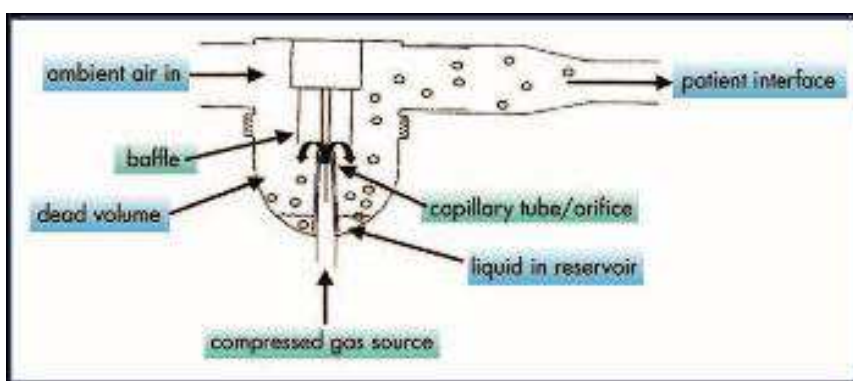


Figura 7. Illustrazione schematica del funzionamento di un nebulizzatore jet

B. Nebulizzatore Jet con Reservoir: Questi tipi di nebulizzatori generano aerosol riempiendo continuamente un reservoir (*Figura 6-B*). Il paziente inala aerosol dal reservoir attraverso una valvola inspiratoria unidirezionale ed espira nell'aria attraverso una fessura apposita posta tra la valvola inspiratoria unidirezionale ed il boccaglio^{34,37}. La *Figura 8* illustra il principio di funzionamento e i pattern del flusso di gas durante l'inspirazione e l'espirazione con un nebulizzatore con reservoir.

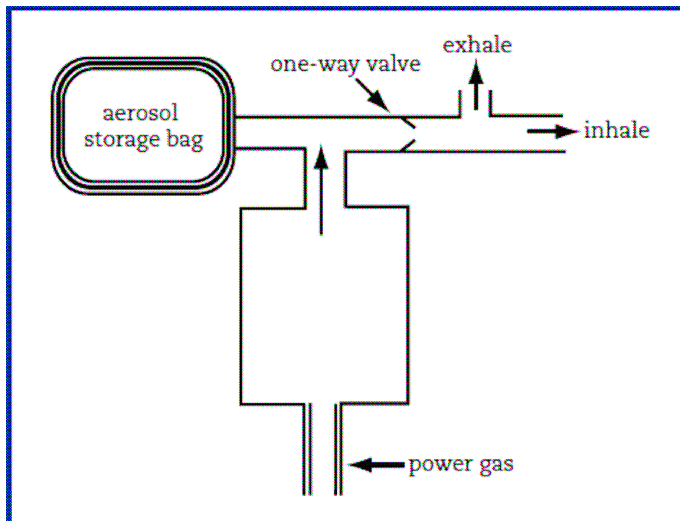


Figura 8. Illustrazione schematica del funzionamento di un nebulizzatore con reservoir

C. Nebulizzatore Jet Breath-enhanced: I nebulizzatori breath-enhanced usano due valvole unidirezionali per evitare la perdita di aerosol nell'ambiente (*Figura 6-C*). Quando il paziente inspira, la valvola inspiratoria si apre e l'aria passa attraverso il nebulizzatore. L'aria espirata passa attraverso una valvola espiratoria posta nel boccaglio. La *Figura 9* illustra il principio di funzionamento di un nebulizzatore breath-enhanced. Il PARI LC® Plus (PARI, Midlothian, VA) è l'esempio di un nebulizzatore breath-enhanced disponibile sul mercato.

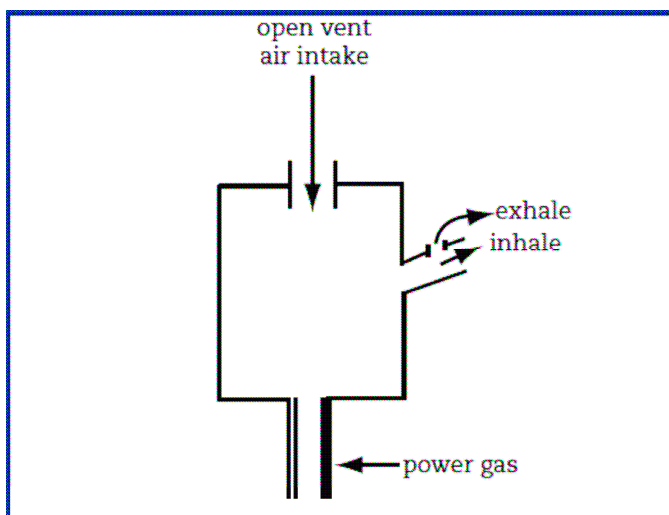


Figura 9. Illustrazione schematica del funzionamento di un nebulizzatore jet breath-enhanced.

D. Nebulizzatore Jet Attivato dal Respiro: I nebulizzatori jet attivati dal respiro sono progettati per aumentare la dose di farmaco somministrata ai pazienti generando aerosol solo durante l'inspirazione. Conseguentemente, la perdita di farmaco durante l'espirazione è notevolmente ridotta, come illustrato nella *Figura 6-D*³⁷. Sebbene l'attivazione tramite inspirazione possa aumentare la dose inalata di più di tre volte, questa efficienza viene raggiunta solo aumentando il tempo di somministrazione. I meccanismi di attivazione tramite respiro possono essere classificati come manuali, meccanici ed elettronici:

1. Attivato dal Respiro Manuale: La prima generazione di nebulizzatori attivati dal respiro usa un controllo con il pollice per attivare la produzione di aerosol durante l'inspirazione e l'espirazione. Durante l'inspirazione il paziente occlude il foro con il pollice ed il gas si dirige verso il nebulizzatore; togliendo il pollice dalla fessura si interrompe la nebulizzazione (*Figura 10*). Con un nebulizzatore controllato in questo modo si spreca meno farmaco aerosolizzato, ma aumenta significativamente il tempo di somministrazione ed è richiesta da parte del paziente una buona coordinazione mano-respiro.

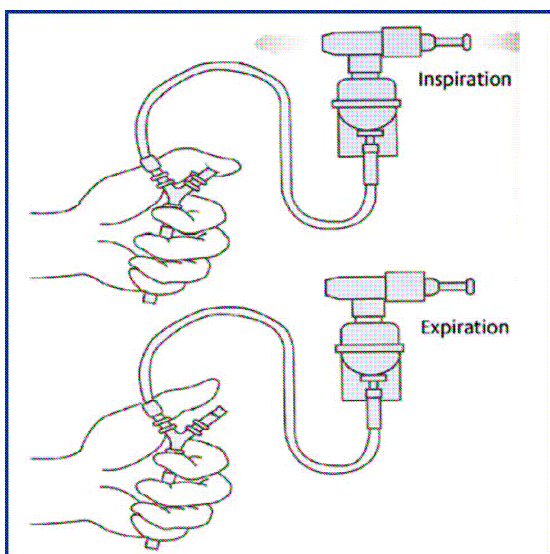


Figura 10. Illustrazione schematica del funzionamento di un nebulizzatore jet attivato dal respiro manuale

2. Attivato dal Respiro Meccanico: L'AeroEclipse® (Monaghan Medical Corporation, Plattsburgh, NY) è un esempio di nebulizzatore attivato dal respiro meccanico. Come illustrato in *Figura 11*, il nebulizzatore attivato dal respiro meccanico ha una valvola respiro-attivata che innesca la produzione di aerosol solo durante l'inspirazione ed elimina la necessità di una sacca di raccolta o di un reservoir. I pazienti creano un flusso inspiratorio per innescare il nebulizzatore. Quindi, la sensibilità di questo meccanismo lo rende utilizzabile solo dai bambini più grandi e dagli adulti.

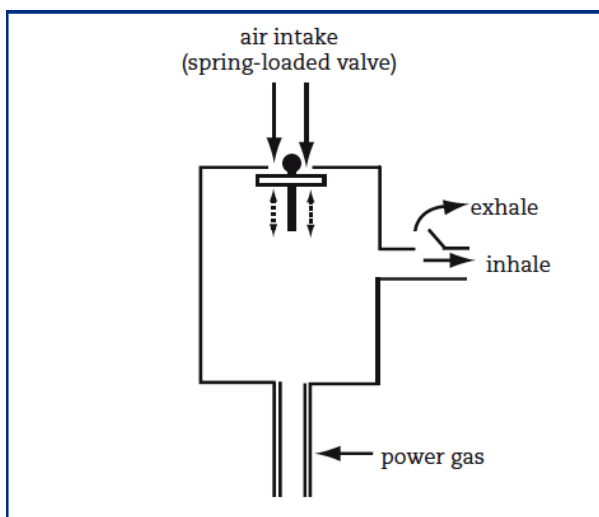


Figura 11. Illustrazione schematica del funzionamento di un nebulizzatore jet attivato dal respiro meccanico

3. Attivato dal Respiro con Microprocessore: Questo ultimo tipo di nebulizzatore jet attivato dal respiro è più complesso, ma adeguato per un gruppo più vasto di utenti. In questo tipo, i nebulizzatori jet alimentati da un compressore sono attivati da un circuito elettronico normalmente innescato da un trasduttore di pressione che rileva lo sforzo inspiratorio. Per molte decadi questi dispositivi sono stati utilizzati nei laboratori di fisiopatologia respiratoria e ricerca per somministrare dosi precise di aerosol per il test alla metacolina. Una nuova generazione di nebulizzatori “intelligenti” con microprocessori-controllati attivati dal respiro usa programmi per computer e sistemi tecnologici di rilevazione per controllare il pattern della produzione di aerosol e anche per calcolare e per tenere traccia della dose somministrata.

Nebulizzatori a Ultrasuoni

I nebulizzatori a ultrasuoni convertono l'energia elettrica in vibrazioni ad alta frequenza utilizzando un trasduttore. Queste vibrazioni vengono trasmesse alla superficie della soluzione, creando un'onda stazionaria che genera l'aerosol (*Figura 12*). I nebulizzatori ultrasonici furono introdotti inizialmente come nebulizzatori di grande volume usati più comunemente per somministrare soluzione ipertonica al fine di indurre la produzione di espettorato. I nebulizzatori a ultrasuoni di piccolo volume sono attualmente disponibili in commercio per la somministrazione di broncodilatatori, ma non devono essere utilizzati con sospensioni come la budesonide. I nebulizzatori a ultrasuoni tendono a riscaldare i farmaci. Questo può essere causa di degradazione delle proteine, ma solitamente questo non riguarda i farmaci per inalazione.

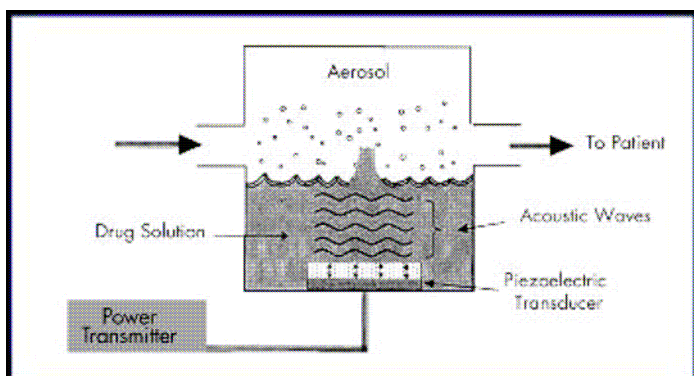


Figura 12. Componenti e principio di funzionamento di un nebulizzatore a ultrasuoni

Nebulizzatori Mesh

I nebulizzatori mesh usano l'elettricità per far vibrare un cristallo piezoelettrico (approssimativamente a ~ 128 KHz), il quale fa passare le formulazioni liquide attraverso un mesh sottile per generare l'aerosol. Il diametro del mesh, o apertura, determina la grandezza delle particelle generate. I nebulizzatori mesh sono molto efficienti ed hanno un volume residuo minimo (0.1-0.5 mL). Come descritto in Figura 11, i nebulizzatori mesh utilizzano di base due meccanismi d'azione: la membrana vibrante attiva e la membrana passiva.

I nebulizzatori con membrana vibrante attiva hanno una piastra forata con 1.000-4.000 fori a forma d'imbuto, che vibra grazie a un elemento piezo-ceramico che la circonda. L'Aeroneb® Go e Solo (Aerogen, Galway, Ireland), l'Akita II (Inamed, Germany) e l'eFlow (PARI, Midlothian, VA) sono modelli di nebulizzatori con membrana vibrante attiva (Figura 13, a sinistra).

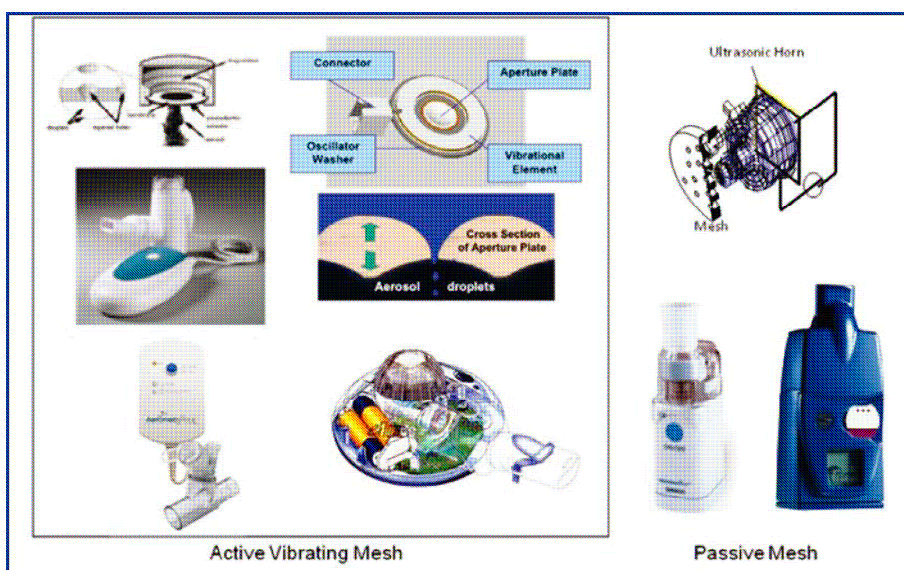


Figura 13. Configurazioni di base per nebulizzatori mesh.

I nebulizzatori con membrana passiva utilizzano un corno a ultrasuoni per spingere il fluido attraverso una membrana (Figura 13, a destra). L'I-neb® AAD® (Philips Respironics) e il NE-

U22 (Omron Healthcare) sono modelli di nebulizzatori con membrana passiva. Una terza generazione con sistema adaptive aerosol delivery (AAD) come l'I-neb® è provvisto di un piccolo dispositivo di somministrazione del farmaco, alimentato a batteria, leggero e silenzioso, progettato per somministrare una dose di farmaco precisa e riproducibile. L'aerosol viene creato dalla membrana passiva e viene erogato all'inizio dell'inspirazione (*Figura 14*). Il dosaggio del farmaco è controllato attraverso un disco AAD e specifiche camere dosatrici. Le camere dosatrici possono somministrare un volume preimpostato che va da 0.25 a 1.4 mL con un volume residuo di circa 0.1 mL. L'I-neb® ha al suo interno un algoritmo AAD che innesca la somministrazione del farmaco tra il 50 e l'80% di ogni inspirazione basandosi sulla media mobile degli ultimi tre respiri. Durante tutto il trattamento, l'I-neb® fornisce continui feedback al paziente per mezzo di un display a cristalli liquidi; e nel momento in cui la somministrazione del trattamento avviene correttamente, il paziente riceve un feedback tattile e sonoro.

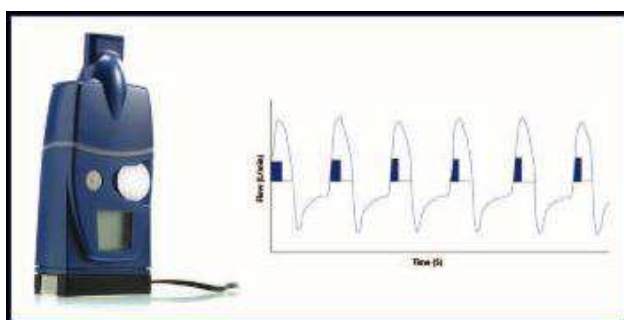


Figura 14. Adaptive Aerosol Delivery come equipaggiato dalla Philips Respironics modello I-neb®. Come illustrato, l'aerosol viene erogato all'inizio dell'inspirazione.

Aerosol in Somministrazione Continua

La somministrazione di farmaci per aerosol in continuo è una modalità di trattamento sicura e utilizzata a volte per trattare pazienti con attacco d'asma acuto. Le evidenze disponibili suggeriscono che questa terapia può essere efficace in egual misura alla nebulizzazione intermittente o di efficacia superiore in pazienti con una funzionalità polmonare più compromessa³⁸. La *Figura 15* illustra una valida configurazione dei dispositivi per la terapia aerosolica continua che include una pompa a infusione, una maschera con valvola per ossigeno e un reservoir. I nebulizzatori commerciali usati nella nebulizzazione continua generalmente hanno degli ugelli con attacco luer lock progettati per l'utilizzo con pompe a infusione. Più comunemente la nebulizzazione viene gestita utilizzando maschere per aerosol standard.

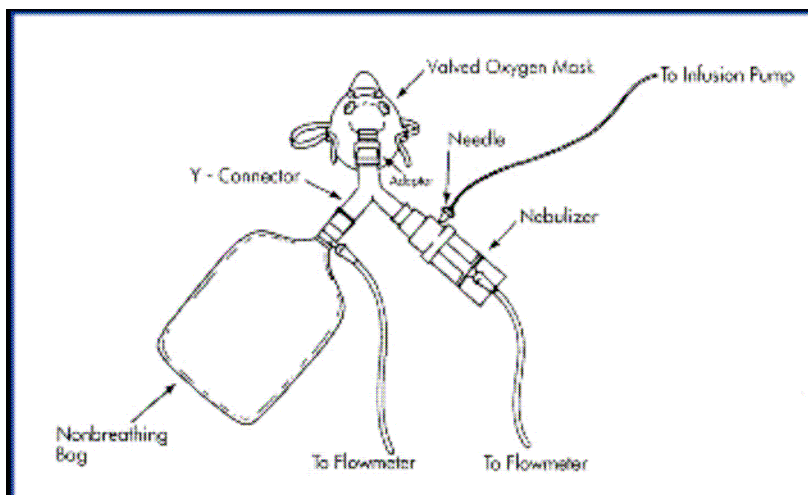


Figura 15 – Configurazione per la terapia aerosol continua.

INALATORI

Gli inalatori predosati e a polvere secca sono dispositivi medici per aerosolterapia che combinano ogni dispositivo ad un preciso dosaggio del farmaco e ad una sua formulazione specifica. Ogni attivazione dell'inalatore è accompagnata da una singola inspirazione del paziente. Sono tipicamente dispositivi mono-paziente distribuiti dalla farmacia con una specifica quantità di farmaco e smaltiti una volta esauriti.

Gli inalatori sono approvati dall'AIFA come combinazione dispositivo-farmaco. Sono assoggettati alla completa procedura di sviluppo dei farmaci ovvero dagli studi pre-clinici su centinaia di pazienti a quelli cardine con migliaia di partecipanti. La dose di farmaco contenuta nell'inalatore deve essere riproducibile (± 20) dalla prima all'ultima dose e deve avere una durata di almeno 12-24 mesi. Una volta che un inalatore è entrato in un trial di fase III, il modello ed i materiali non possono essere più cambiati a meno di ulteriori spese per successivi trial clinici.

Esiste una grande varietà di inalatori e molti farmaci sono disponibili solo in un unico modello (Figura 16). Di norma ai pazienti vengono prescritti più modelli con differenti istruzioni. La derivante confusione tra differenti modelli ed istruzioni può portare ad una terapia subottimale. Per esempio, i pMDI richiedono generalmente un lento flusso inspiratorio ($< 30\text{L/min}$) mentre un DPI, per dispensare l'intera dose, può richiedere alti flussi ($60\text{-}90\text{L/min}$). I pazienti possono dunque confondersi e non capire quale flusso utilizzare con ogni dispositivo prescritto, assumendo molto meno farmaco con entrambi i dispositivi. Gli interventi educazionali e l'addestramento rappresentano i punti chiave per un corretto utilizzo degli inalatori.

Figura 16 – Comuni inalatori disponibili negli Stati Uniti



AEROSOL PREDOSATI

Fin dal loro sviluppo nel 1955 da parte del Dott. George Maison, i pMDI sono stati gli aerosol più comunemente prescritti per i pazienti con asma e BPCO, proprio per la loro facilità d'utilizzo, la trasportabilità, le dimensioni ridotte, il vantaggio di erogare dosi multiple.

Vantaggi e Svantaggi dei pMDI

Il pMDI è stato progettato e sviluppato come una combinazione tra farmaco e dispositivo al fine di fornire dosi precise di una specifica formulazione farmacologica. A differenza dei nebulizzatori, non è richiesta alcuna preparazione e manipolazione, e i componenti interni del pMDI sono difficili da contaminare. La *Tabella 11* riporta i vantaggi e gli svantaggi associati all'utilizzo dei pMDI.

<i>Tabella 11. Vantaggi e svantaggi dei pMDI</i>	
Vantaggi	Svantaggi
Trasportabili, leggeri e compatti	Necessità di coordinazione tra mano e respirazione
Disponibilità di dosi multiple	Richiesta attivazione da parte del paziente, corretta inalazione e pausa inspiratoria
Trattamento di breve durata	Concentrazione fissa di farmaco e di dosi
Dosi erogate riproducibili	Reazioni ai propellenti in alcuni soggetti
Non necessità di preparare il farmaco	Alta deposizione in orofaringe
Contaminazione difficile	Aspirazione di corpi estranei residui dal bocaglio
	Difficoltà nel determinare l'esaurimento del contenitore senza conta dosi

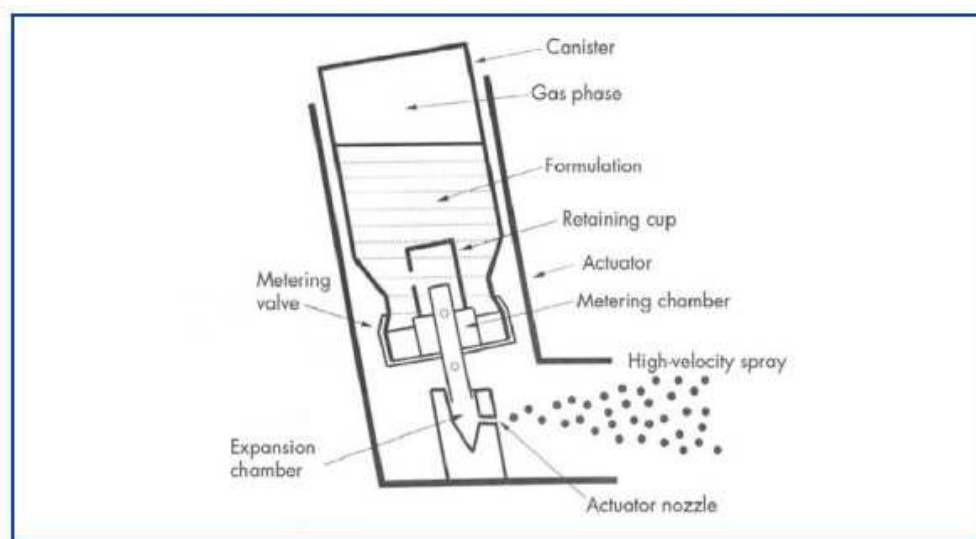
Tipi di pMDI

Esistono due grandi categorie di pMDI: quelli tradizionali e quelli attivati dal respiro. Prescindendo dalle caratteristiche peculiari di ogni dispositivo, i componenti base dei pMDI includono la bomboletta, i propellenti (gas liquidi compressi nei quali il farmaco è disciolto o sospeso), la preparazione farmacologica (sospensioni o soluzioni particolate, con surfactant o alcool che allocano la dose di farmaco e la specifica dimensione particellare), la valvola dosatrice (componente più importante, posizionata alla base del contenitore, responsabile dell'erogazione di un volume riproducibile o dose, valvole elastomeriche per sigillare e prevenire la perdita o dispersione del farmaco) e l'attivatore (comunemente chiamato "boot" (stivaleto), parzialmente responsabile della dimensione delle particelle, impostato in base alla lunghezza ed al diametro delle bocchette nei vari pMDI), contadosi (questo componente permette di controllare visivamente il numero delle dosi rimanenti all'interno del dispositivo pMDI).

pMDI Usuali

Come rappresentato in *Figura 17*, il pMDI è formato da una bomboletta, dal farmaco, dal propellente/eccipiente, da una valvola dosatrice, da un boccaglio e dall'attivatore³⁹. Il farmaco rappresenta solo l'1-2% dell'aerosol emesso dal pMDI ed è inoltre sospeso o disciolto nella miscela propellente/eccipiente. Il propellente rappresenta l'80% della miscela. Occasionalmente può essere usato un agente tensioattivo, come il surfactant, per mantenere una dimensione idonea delle particelle nel plume (pennacchio) prodotto da pMDI con clorofluorocarburo (CFC). Tali agenti impediscono l'aggregazione delle particelle di farmaco e lubrificano la valvola dosatrice. Inoltre, assicurano una corretta sospensione del farmaco all'interno della bomboletta. La valvola dosatrice permette di distribuire una quantità nota di farmaco insieme con il propellente. Il volume della valvola dosatrice varia da 25 a 100 μ L ed assicura dai 50 μ g ai 5mg di farmaco ad ogni attivazione, in relazione al tipo di composizione farmacologica.

Figura 17. Componenti standard dei pMDI



I tradizionali pMDI hanno un design del tipo “premi e respira”. Premendo la bomboletta viene rilasciata dentro l'attivatore la miscela farmaco-propellente, che poi si espande e vaporizza per convertire il farmaco liquido in aerosol. La vaporizzazione iniziale del propellente raffredda la sospensione dell'aerosol. Quando viene premuta, la bomboletta allinea il foro nella valvola dosatrice con la camera dosatrice: a questo punto la grande pressione del propellente vaporizzato spinge fuori la quantità di farmaco predosato dal foro e attraverso il beccuccio dell'attivatore.

Infine, il ritorno della valvola dosatrice ricarica le camere con un'altra dose della miscela farmaco-propellente.

I due tipi di propellenti utilizzati con pMDI sono CFC e HFA. A causa degli effetti negativi del CFC sullo strato di ozono ed il suo contributo al riscaldamento globale, i clorofluorocarburi sono stati vietati in tutto il mondo. In sostituzione sono stati sviluppati ed incorporati nei pMDI gli HFA, che sono farmacologicamente inerti ed hanno caratteristiche simili ai CFC. Di fatto esistono però importanti differenze tra propellenti CFC ed HFA. Per esempio, i CFC utilizzano il surfactant per la dispersione mentre gli HFA non contengono surfactant ed utilizzano alcool. La *Figura 18* mostra come cambia lo spray utilizzando un pMDI con CFC ed uno con HFA. I pMDI con HFA (*Figura 18, a sinistra*) hanno uno spray più tenue rispetto ai pMDI con CFC. Inoltre, la temperatura dello spray dei pMDI con HFA è più calda rispetto a quella dei pMDI con CFC. A causa della nebbiolina fredda dei pMDI, l'inalazione può essere bruscamente interrotta in relazione alla sensibilità dei pazienti. Sebbene il diffuso utilizzo dei pMDI con HFA risolverà i problemi finora riscontrati nell'utilizzo dei pMDI con CFC (attivazione, effetti della temperatura, residuo, geometria del plume), gli operatori devono ancora prestare attenzione alle differenze attualmente presenti tra pMDI con CFC ed HFA (*Tabella 12*). Gli operatori devono assicurarsi di aver spiegato ai loro pazienti le differenze di sensazione e gusto nell'utilizzare un pMDI con CFC rispetto ad uno con HFA e di conseguenza giustificarne le ragioni di utilizzo.

Figura 18. Differenze nello spray tra pMDI HFA (sinistra) e pMDI CFC (destra)

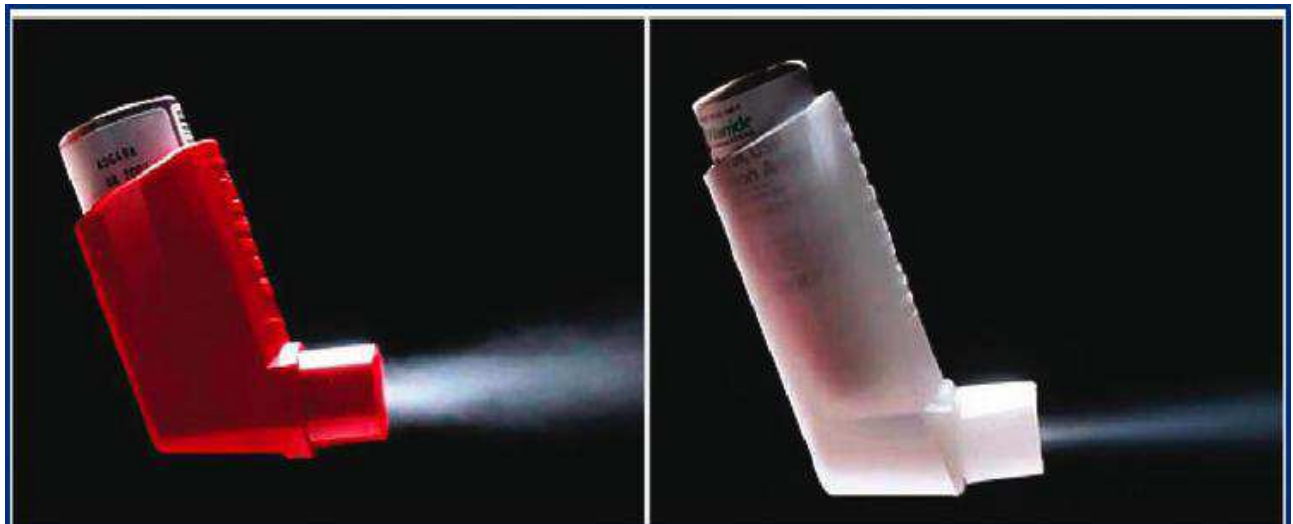


Tabella 12. Differenze per caratteristiche tra pMDI con CFC e HFA		
Elementi fisici	CFC	HFA
Erogazione della dose		
Da un contenitore quasi vuoto	Variabile	Costante
Con temperatura ambiente variabile	Variabile	Costante (fino a -20°)
Spray		
Energia	Maggior impatto	Minore (3 volte)
Temperatura	Più freddo	Più caldo
Volume	Maggiore	Minore
Gusto	Diverso da HFA	Diverso da CFC
Trattenere il respiro	Meno importante	Più importante
Priming (spray a vuoto)	Importante se segue un periodo di non uso	Permette tempi più lunghi di non uso senza poi dover eseguire il priming

pMDI Attivati dal Respiro

Autohaler™ (Graceway Pharmaceuticals, Bristol, TN) fu il primo pMDI attivato dal respiro con innesco a flusso. Fu progettato per eliminare la necessità di coordinazione manuale durante la somministrazione dei farmaci per aerosol. Il suo meccanismo è attivato dall'inalazione attraverso un beccuccio attivato dal respiro, che garantisce una risposta automatica allo sforzo inspiratorio del paziente. Al fine di permettere l'erogazione del farmaco con Autohaler™, la levetta in cima al dispositivo deve essere sollevata prima dell'utilizzo; in tal modo, la molla viene allentata, spingendo la bomboletta in basso ed attivando quindi il pMDI nel momento in cui il flusso inspiratorio del paziente supera i 30 L/min. La dimensione del beccuccio, la pulizia e l'assenza di umidità sono i tre principali fattori che influenzano la quantità di farmaco erogata con i pMDI attivati dal respiro. Se il paziente ha una buona coordinazione con i pMDI convenzionali, allora l'utilizzo dei pMDI attivati dal respiro potrebbe non migliorare la dose rilasciata^{40,41}. Tuttavia, alcuni lavori scientifici hanno dimostrato che i pMDI attivati dal respiro migliorano la dose di farmaco inalata in pazienti con scarsa coordinazione⁴⁰. Va sottolineato che Autohaler™ utilizza CFC. La *Figura 19* mostra i componenti standard di Autohaler™.

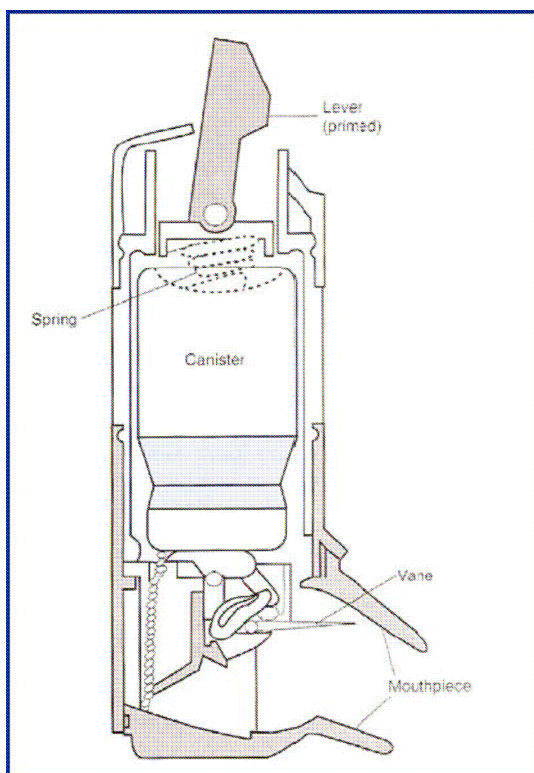


Figura 19 – Componenti standard di Autobaler™

Fattori che Influenzano il Funzionamento dei pMDI e la Dose Rilasciata

La maggior parte dei pMDI è stata progettata per rilasciare una dose di farmaco ad ogni attivazione pari a circa 100 μm . Come per altri generatori di aerosol, l'erogazione del farmaco con pMDI si aggira intorno al 10-20% della dose nominale, ad ogni attivazione. La dimensione delle particelle dell'aerosol prodotte dal pMDI occupa il range delle particelle fini in cui il diametro aerodinamico è inferiore ai 5 μm . Il funzionamento del pMDI e la dose rilasciata sono influenzati da diversi fattori e, quindi, la loro comprensione può migliorare l'efficacia dell'utilizzo di questi dispositivi da parte dei pazienti con patologia polmonare. I terapisti respiratori ed i pazienti devono quindi controllare attivamente ciò che segue per non invalidare il trattamento.

- **Agitare la Bomboletta:** Se non si agita la bomboletta dopo che il pMDI è rimasto fermo per una notte, si causa una diminuzione della dose totale e respirabile del 25% e 35%, rispettivamente, poiché i farmaci nelle formulazioni per pMDI rimangono di solito separati dai propellenti, quando non utilizzati⁴². Quindi, i pMDI devono essere agitati prima della prima somministrazione dopo essere rimasti fermi al fine di riempire la valvola dosatrice con una sospensione proveniente dalla bomboletta adeguatamente miscelata⁴³.
- **Temperatura di Conservazione:** L'utilizzo del pMDI all'aperto, quando fa molto freddo, può significativamente ridurre la distribuzione di farmaco. Per esempio, la dose rilasciata da un

pMDI con CFC diminuisce del 70% a 10°C, mentre rimane costante con un pMDI con HFA per temperature dai -20°C ai 20°C⁴¹.

- **Dimensione del Beccuccio e Pulizia:** La quantità di farmaco erogato al paziente dipende dalla dimensione del beccuccio, dalla pulizia e dall'assenza di umidità. Il beccuccio attuatore è pMDI-specifico e la coordinazione tra il beccuccio ed il farmaco influenzano sia la dose inalata sia la dimensione delle particelle. In generale, esiste una relazione inversamente proporzionale tra il diametro interno dell'estensione del beccuccio e la quantità di farmaco erogato al paziente⁴⁴. Un'estensione del beccuccio con diametro interno < 1 mm aumenta la distribuzione del farmaco⁴⁴. I residui bianchi ed incrostati conseguenti alla cristallizzazione del farmaco possono influenzare la dose erogata. Quindi, il beccuccio dovrebbe essere pulito regolarmente, in accordo con quanto specificato dal produttore.
- **Sequenza degli Intervalli di Attivazione:** La rapida attivazione del pMDI con più di due puff può ridurre la distribuzione del farmaco a causa della turbolenza e coalescenza delle particelle⁴². Una pausa tra due puff può migliorare la broncodilatazione, soprattutto durante le esacerbazioni asmatiche con episodi di sibili e scarso controllo dei sintomi⁴⁵. In altre situazioni, come nel trattamento giornaliero dei preadolescenti con un beta agonista (terbutalina) ed un corticosteroide (budesonide), le pause tra un puff e l'altro non hanno prodotto beneficio⁴⁵. Sebbene le prime ricerche fossero incerte nei confronti dell'importanza di una pausa tra due attivazioni, la letteratura recente suggerisce, per una terapia più efficace, una pausa di un minuto tra diverse attivazioni^{21,27,47}.
- **Priming:** Il priming consiste nel rilasciare uno o più spray nell'aria. Per assicurare una dose adeguata è necessaria un'iniziale e ripetuta attivazione. Quando il pMDI è nuovo o non è stato utilizzato da tempo il farmaco potrebbe essere separato dal propellente e dagli altri componenti all'interno della bomboletta e della valvola dosatrice. Agitare il pMDI fa sì che la sospensione nella bomboletta si mescoli, ma non vi è passaggio di farmaco attraverso la camera dosatrice, quindi si rende necessario il priming del pMDI.
- **Caratteristiche del Paziente:** Le caratteristiche del paziente che utilizza un pMDI determinano variabilità per ciò che riguarda la deposizione dell'aerosol. Per esempio, la deposizione sarà inferiore nei lattanti e nei bambini a causa delle differenze anatomiche e delle abilità fisiche e cognitive peculiari di quelle età.
- **Tecniche di Respiro:** Esistono due principali tecniche per utilizzare un pMDI senza distanziatore, la tecnica a bocca aperta e quella a bocca chiusa. I produttori di pMDI raccomandano sempre di utilizzare la tecnica a bocca chiusa, dove il boccaglio è posto tra le labbra ben chiuse del paziente durante la somministrazione. Tuttavia, alcuni ricercatori ed operatori sostengono la tecnica a bocca aperta nel tentativo di ridurre la deposizione in

orofaringe e quindi aumentare la dose nei polmoni^{48,49}. La tecnica a bocca aperta viene raccomandata qualora si utilizzi un pMDI con CFC. Nella tecnica a bocca aperta, l'inalatore è posizionato a due dita di distanza dalle labbra in direzione dell'apertura della bocca. Gli studi suggeriscono che questa tecnica riduce la deposizione in orofaringe (impatto) poiché il plume riduce la sua velocità prima di incontrare la parte posteriore della bocca grazie ad una maggior distanza da percorrere; si ottiene così una deposizione polmonare fino a due volte maggiore rispetto ad eseguire lo spray con la tecnica a bocca chiusa^{48,50}. Di contro, alcuni ricercatori suggeriscono che questa tecnica non offra alcun vantaggio rispetto a quella a bocca chiusa,^{51,52} ma che tenda invece a creare ulteriori complicazioni quali ad esempio direzionare il plume verso gli occhi o altrove⁵³. Pertanto, la tecnica migliore dovrebbe essere determinata in base alle abilità fisiche del paziente, alla sua coordinazione e alla sua preferenza. Se il paziente ha una buona coordinazione e può usufruire meglio della tecnica a bocca aperta, questa può essere utilizzata seguendo le istruzioni sotto riportate. In aggiunta, la tecnica di somministrazione dell'aerosol dovrebbe essere rivalutata continuamente e, se necessario, corretta. La tecnica corretta è riportata nel *Box 1*.

Tecnica BOX 1. Operazioni per il Corretto Utilizzo dei pMDI
Tecnica per pMDI
Tecnica a bocca aperta: Il paziente dovrebbe essere istruito a:
1. Scaldare la bomboletta del pMDI fino a temperatura corporea.
2. Rimuovere il cappuccio e agitare bene.
3. Se il pMDI è nuovo o non è stato usato per qualche giorno, spruzzare una dose in aria.
4. Sedersi in posizione eretta o stare in piedi.
5. Espirare completamente.
6. Disporre il pMDI a 2 dita dalla bocca.
7. Con la bocca aperta e la lingua in basso (la punta della lingua deve toccare gli incisivi inferiori), puntare la valvola del pMDI verso il fondo del palato.
8. Attivare il pMDI mentre si inizia ad inspirare lentamente.
9. Respirare lentamente e profondamente con la bocca e trattenere il respiro per 10 secondi. Se non è possibile trattenere per 10 secondi, lo si faccia per quanto possibile.
10. Aspettare un minuto per le dosi successive.
11. Ripetere le operazioni 2-10 per il numero di dosi prescritte.
12. Se si utilizzano corticosteroidi, si dovrebbe sciacquare la bocca dopo l'ultimo puff, sputare l'acqua e non deglutirla.
13. Riposizionare il cappuccio sul boccaglio del pMDI dopo ogni utilizzo.
Tecnica a bocca chiusa: Il paziente dovrebbe essere istruito a:
1. Scaldare la bomboletta del pMDI fino a temperatura corporea.
2. Rimuovere il cappuccio e agitare bene l'inalatore.
3. Se il pMDI è nuovo o non è stato usato per qualche giorno, spruzzare una dose in aria.

Tecnica BOX 1. Operazioni per il Corretto Utilizzo dei pMDI
4. Sedersi in posizione eretta o stare in piedi.
5. Espirare completamente.
6. Posizionare il pMDI tra i denti, assicurarsi che la lingua sia schiacciata sotto il boccallo e non ostruisca il flusso.
7. Serrare le labbra.
8. Attivare il pMDI mentre si inizia ad inspirare lentamente.
9. Trattenere il respiro per 10 secondi. Se non è possibile trattenere per 10 secondi, lo si faccia per quanto possibile.
10. Aspettare un minuto per le dosi successive.
11. Ripetere le operazioni 2-10 per il numero di dosi prescritte.
12. Se si utilizzano corticosteroidi, dovrebbe sciacquare la bocca dopo l'ultimo puff, sputare l'acqua e non deglutire.
13. Riposizionare il cappuccio sul boccallo del pMDI dopo ogni utilizzo.
Tecnica per MDI respiro-attivati (Autohaler™): Quando si utilizza un Autohaler™, il paziente dovrebbe essere istruito a:
1. Scaldare la bomboletta del pMDI fino a temperatura corporea.
2. Rimuovere il cappuccio e accertarsi dell'assenza di corpi estranei.
3. Tenere l'Autohaler™ in verticale in modo che la freccia punti in alto, non bloccare i fori dell'aria.
4. Se l'Autohaler™ è nuovo o non è stato usato di recente, spruzzare una dose.
5. Spingere la leva in modo che resti sollevata.
6. Spingere la levetta bianca nella parte inferiore del boccallo per caricare l'Autohaler™.
7. Riabbassare la leva per rilasciare una seconda dose per il priming.
8. Riportare la leva nella sua posizione di chiusura e rialzarla fino a sentire lo scatto.
9. Sedersi in posizione eretta o stare in piedi.
10. Agitare l'Autohaler™ 3 o 4 volte.
11. Espirare normalmente, lontano dall'Autohaler™.
12. Posizionare il pMDI tra i denti, assicurarsi che la lingua sia schiacciata sotto il boccallo e non ostruisca il flusso.
13. Serrare le labbra attorno al boccallo.
14. Inspirare profondamente attraverso il boccallo con forza moderata costante.
15. Porre attenzione al "click" e al sentire un leggero puff che avvengono quando l'Autohaler™ avvia il rilascio del farmaco.
16. Continuare ad inspirare fino a quando i polmoni sono pieni d'aria.
17. Allontanare il boccallo dalla bocca.
18. Trattenere il respiro per 10 secondi o per quanto possibile.
19. Ripetere le operazioni descritte fino a raggiungere il numero di dosi prescritte.
20. Mettere il cappuccio al boccallo e assicurarsi che la leva sia abbassata.
Operazioni generiche per evitare una ridotta o nulla somministrazione per gli MDI: Quando si utilizzano gli MDI, bisognerebbe seguire le seguenti operazioni per evitare una ridotta o nulla somministrazione durante un trattamento con aerosol. Il paziente dovrebbe:
1. Rimuovere il cappuccio del pMDI dall'attivatore.

Tecnica BOX 1. Operazioni per il Corretto Utilizzo dei pMDI	
2. Caricare seguendo le indicazioni (Tabella 12).	
3. Pulire e asciugare l'attivatore del pMDI come descritto nelle indicazioni del produttore.	
4. Tenere nota delle dosi rimanenti.	
Risoluzione dei problemi: Problema con gli MDI: Mancata o minore produzione di aerosol	
Cause	Soluzioni
Scorretto assemblaggio del pMDI	Controllare l'assemblaggio e rimontare se necessario.
Scorretto assemblaggio del pMDI con il distanziatore.	Controllare l'assemblaggio del pMDI/distanziatore e riassemblare se necessario.
Il pMDI è vuoto	Controllare il contadosi o il diario giornaliero per assicurarsi che ci sia abbastanza farmaco nella bomboletta. Altrimenti, sostituire il pMDI.

Come Valutare se il pMDI è Vuoto? Fino dalla loro introduzione negli anni '50, i pMDI non erano assemblati con contadosi che permettessero ai pazienti di capire quando il pMDI doveva essere smaltito⁵⁴⁻⁵⁶. Dopo che il pMDI ha erogato il numero di puff riportato sulla confezione, potrebbe sembrare ancora funzionante e si potrebbe sentire come se il dispositivo stesse ancora erogando dosi, ma la dose distribuita può essere molto bassa. Questo "effetto residuo" può durare a lungo, anche se il farmaco è effettivamente terminato^{47,57}. Altresì, il pMDI senza contadosi può portare ad uno spreco se l'inalatore viene smaltito prima del dovuto. Metodi indiretti, come far galleggiare la bomboletta nell'acqua, sono approssimativi e possono alterare il corretto funzionamento del pMDI^{56,58,59}. Di conseguenza, non dovrebbero essere utilizzati per stabilire la quantità di farmaco rimanente nella bomboletta.

L'unico metodo attendibile per determinare il numero di dosi rimanenti nel pMDI è contare le dosi effettive manualmente o con un contadosi. I metodi manuali includono leggere sulla confezione il numero totale di dosi disponibili ed utilizzare un registro per segnare ogni singola attivazione (comprese l'attivazione e le dosi in terapia). La cifra delle dosi utilizzate deve essere poi sottratta al numero riportato sulla confezione (numero massimo delle dosi) fino a quando non risulta zero. A quel punto, il pMDI può essere opportunamente smaltito. Sfortunatamente, il conteggio manuale è poco pratico e inattendibile, soprattutto nei pazienti che utilizzano tali farmaci durante varie attività.

Pertanto, il Dipartimento della Salute e dei Servizi Sociali della FDA statunitense ha richiesto che i nuovi pMDI abbiano al loro interno un contadosi e che indichino il momento in cui le dosi stanno finendo⁶⁰. Il contadosi è un dispositivo di conteggio attaccato alla sommità della bomboletta o all'attivatore. Quando il pMDI viene attivato, il contadosi scala il numero di attivazioni dal totale disponibile. Ventolin® HFA (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) è dotato di contadosi interno (Figura 20).



Figura 20. Contadose sul pMDI Ventolin®

DISPOSITIVI ACCESSORI PER pMDI

I dispositivi accessori per pMDI sono stati realizzati per superare i problemi riscontrati utilizzando pMDI e sono disponibili in diverse forme e dimensioni.

L'utilizzo di tali dispositivi migliora l'efficacia della terapia aerosolica e riduce la deposizione in orofaringe, aggiungendo spazio e volume tra la valvola dosatrice e la bocca del paziente. Inoltre, permette di superare i problemi derivanti dalla coordinazione mano-respiro. La *Tabella 13* elenca sia i vantaggi sia gli svantaggi riportati con le holding chamber (VHC) e i distanziatori, quando vengono utilizzati insieme ai pMDI⁶¹.

<i>Tabella 13. Vantaggi e svantaggi delle holding chamber e dei distanziatori (dispositivi "accessori") usati insieme agli inalatori predosati</i>	
Vantaggi	Svantaggi
Ridotto impatto orofaringeo e perdita di farmaco	Grandi e scomodi rispetto al solo pMDI
Aumento della dose di farmaco inalata da 2 a 4 volte rispetto ai soli pMDI	Più costosi ed ingombranti rispetto al solo pMDI
Permettono l'utilizzo dei pMDI in presenza di ostruzione acuta e dispnea	Possono richiedere qualche operazione di assemblaggio
Non è richiesta la preparazione dei farmaci	Il paziente può erroneamente erogare più puff per volta nella camera prima di inalare e/o ritardare l'inspirazione dopo l'erogazione del puff
Semplificano la coordinazione tra l'attivazione del pMDI e l'inspirazione	Possibile contaminazione dovuta ad inadeguata pulizia

Mentre il termine distanziatore è utilizzato nella pratica clinica per riferirsi a tutti i tipi di dispositivi da aggiungere ai pMDI, questi dispositivi sono di norma suddivisi in distanziatori o holding chamber (o valved holding chamber) in base alle loro caratteristiche. Un distanziatore è un semplice tubo o prolunga che permette di aggiungere spazio e volume tra il pMDI e la bocca senza alcuna valvola direzionale che contenga il plume dell'aerosol una volta attivato il pMDI. La valved holding chamber è invece un distanziatore con una (o più) valvola

unidirezionale che contiene l'aerosol fino a quando non viene inalato e che direziona l'espiazione lontano dall'aerosol contenuto nella camera, riducendo la perdita del farmaco dovuta a scarsa coordinazione mano-respiro. In aggiunta alle maggiori caratteristiche che differenziano i distanziatori dalle holding chamber, ci sono altre differenze tra marche diverse. Il volume può variare, la direzione dello spray può variare tra l'avanti (verso la bocca) e l'indietro (lontano dalla bocca). AeroChamber® (Monaghan Medical Corporation) e Optichamber® (Philips Respironics) sono esempi di spray "in avanti" mentre l'OptiHaler® (Philips Respironics), l'ACE® Aerosol Cloud Enhancer® (Smiths Medical, Dublin, OH) e l'InspirEase® (Key Pharmaceuticals, Kenilworth, NJ) sono esempi di spray "all'indietro". Alcune/i holding chamber/distanziatori accettano l'attivatore con il boccaglio, mentre altri hanno uno spazio dotato di ugello per accogliere solo la bomboletta. Per esempio, l'ACE® e l'OptiHaler® hanno lo spazio per la bomboletta e invece l'AeroChamber® e l'OptiChamber® hanno aperture flessibili per accogliere il boccaglio del pMDI. Mentre le bombolette sono ideate specificamente per ciascun pMDI, i boccagli delle bombolette sono di forma eterogenea e possono non adattarsi bene ad ogni specifica sagoma che le deve accogliere, riducendo così l'efficacia del farmaco. La *Figura 21* mostra alcuni distanziatori e holding chamber⁶¹.



Figura 21. Esempi di VHC e distanziatori

L'utilizzo di un distanziatore con pMDI dovrebbe fornire almeno una dose inalata ed un effetto clinico equivalenti al solo utilizzo del pMDI, quando questo viene usato correttamente. Il distanziatore assicura un volume addizionale che rallenta la velocità dell'aerosol di un pMDI, garantendo una riduzione nella dimensione delle particelle. La dose di aerosol trattenuta e

quella erogata dipendono dalla dimensione e dalla forma del distanziatore e dalla carica elettrostatica delle pareti interne del distanziatore di plastica. I distanziatori riducono la deposizione orale, ma garantiscono solo una limitata protezione contro una scarsa coordinazione mano-respiro. Quando viene utilizzato un distanziatore, è importante che il paziente coordini l'inizio della sua inspirazione un attimo prima dell'attivazione dell'inalatore. I distanziatori possono essere parte integrante del pMDI mentre altri richiedono che la bomboletta venga rimossa dall'attivatore originale ed incorporata nell'apposito orifizio sul distanziatore (e.s., InspirEase® o OptiHaler®). È importante capire che la dose erogata può essere alterata in alcuni modelli di distanziatore nel caso in cui il dispositivo non si adatti bene al pMDI o nel caso in cui il modello utilizzi un orifizio o un attivatore particolare incorporato nello stesso dispositivo⁶¹.

La valved holding chamber (VHC) è provvista di una valvola unidirezionale a bassa resistenza che permette alle particelle dell'aerosol di essere contenute all'interno della camera per un breve lasso di tempo fino a quando uno sforzo inspiratorio non apre la valvola. Sebbene la presenza di una valvola unidirezionale prevenga la fuoriuscita delle particelle fino a quando non inizia l'inspirazione, il dosaggio ottimale dipende anche in questa situazione dalla vicinanza o contemporaneità dell'inspirazione all'attivazione del pMDI nella camera. Eventuali ritardi possono significativamente ridurre la dose inalata dal VHC. La valvola unidirezionale dovrebbe avere una bassa resistenza al fine di aprirsi facilmente al minimo sforzo inspiratorio. Le valvole posizionate tra la camera e il paziente agiscono come punto di impatto, riducendo ulteriormente la deposizione in orofaringe⁶¹.

INALATORI DI POLVERE SECCA

Gli inalatori di polvere secca (DPI) sono inalatori portatili azionati da un flusso inspiratorio per la somministrazione di farmaci in polvere secca nei polmoni. I DPI non contengono propellente e sono respiro-attivati. Lo sforzo inspiratorio del paziente, insieme all'entità del flusso inspiratorio e al volume mobilizzato, creano l'energia necessaria per disgregare, da grandi particelle, piccole particelle e disperderle come aerosol dal dispositivo. I DPI rendono possibile la coordinazione tra il rilascio del farmaco e l'atto inspiratorio. Essi sono stati sviluppati con il fine di superare le difficoltà incontrate con l'utilizzo dei pMDI e sono spesso prescritti con la speranza di assicurare al paziente una terapia molto più facile da fare e più determinabile⁶¹.

Vantaggi e Svantaggi dei DPI

Come si può leggere nella *Tabella 14*, gli inalatori di polvere secca hanno sia vantaggi che svantaggi. Dal momento che non richiedono una coordinazione manuale, il flusso inspiratorio del paziente deve essere sufficiente per assumere il farmaco contenuto nel dispositivo. È molto importante che il paziente capisca come funziona il DPI e come deve essere utilizzato. Per esempio, il paziente deve sapere che non bisogna espirare dentro il dispositivo perché ciò porta all'introduzione di umidità nel boccaglio con conseguente impatto sulla terapia. I clinici dovrebbero prendere in considerazione queste ed altre precauzioni, esposte in dettaglio successivamente nel testo, quando prescrivono un dispositivo a polvere secca e quando effettuano il follow-up di verifica della terapia con DPI⁶¹.

<i>Tabella 14. Vantaggi e svantaggi degli inalatori di polvere secca</i>	
Vantaggi	Svantaggi
Piccoli e trasportabili	Dipendenti dal flusso inspiratorio del paziente
Dotati di conta-dosi incorporato	Pazienti meno consapevoli della dose erogata
Senza propellenti	Impatto in orofaringe relativamente alto
Respiro-attivati	Attaccabili dall'umidità ambientale e dall'umidità dell'esperto nel boccaglio
Bisogno di poco tempo per la preparazione e per la somministrazione	Gamma limitata di farmaci disponibili in polvere
	Disparati DPI con farmaci differenti
	Il paziente può confondere facilmente le istruzioni dei DPI con quelle di altri dispositivi per aerosol

Tipi di DPI

Attualmente i DPI possono essere classificati in tre categorie, a seconda del modello del loro contenitore di dose, e.s. DPI mono-dose, DPI a unità-dose multiple, DPI multi-dose (*Figura 22*). Mentre il DPI mono-dose ha una capsula in ogni involucro che contiene una sola dose di farmaco, i DPI a unità-dose multiple erogano singole dosi che sono già predisposte nella confezione del farmaco dal produttore (e.s. blister da 4 unità). Il terzo tipo - il DPI multi-dose - misura la dose a partire da un reservoir di polvere o utilizza dei blister preparati dal produttore per erogare farmaco bucando di volta in volta la pellicola protettiva delle singole dosi. A prescindere dal tipo di DPI, sono tutti costituiti dagli stessi componenti, montati sull'inalatore. Hanno infatti una camera per il farmaco, una valvola per l'aria, un comparto di agglomerazione e un boccaglio. La specificità di questi componenti permette ai DPI di indurre una turbolenza sufficiente ed una collisione particella-particella che stacca le particelle dalla superficie dei loro trasportatori, disgregandole da molto grandi a molto piccole⁶¹.

I DPI mono-dose funzionano rilasciando il farmaco in polvere da una capsula forata. Aerolizer® (Schering-Plough, Kenilworth, NJ) e HandiHaler® (Boehringer Ingelheim) sono esempi di DPI mono-dose (*Figura 22*). Mentre Aerolizer® è utilizzato per la somministrazione

di formoterolo, HandiHaler® è utilizzato per quella di tiotropio bromuro. Sebbene tali dispositivi abbiano strutture diverse, il loro principio di funzionamento è simile. Quando viene utilizzato un DPI mono-dose, l'utente posiziona la singola capsula nell'apposito spazio dedicato ad accogliere il farmaco. Successivamente, il dispositivo deve essere approntato bucando la capsula mono-dose per permettere all'aria di entrare nel dispositivo per la successiva dispersione con l'atto inspiratorio. Il principale svantaggio dei DPI mono-dose è legato al tempo necessario per caricare una dose per ogni utilizzo. Inoltre, i pazienti devono essere avvertiti che le capsule non vanno ingerite⁶¹.

Diskhaler® (GlaxoSmithKline) è un esempio di DPI a unità-dose multiple. È utilizzato per la somministrazione di zanamivir attraverso una confezione girevole di forma circolare che contiene quattro o otto dosi di farmaco. Ogni capsula è forata meccanicamente quando il coperchio viene sollevato, permettendo così al farmaco di essere assunto attraverso la bocca. Quando si utilizza il Diskhaler®, il flusso inspiratorio dovrebbe essere superiore ai 60 L/min per assicurare una adeguata deposizione nei polmoni⁶¹.

I DPI multi-dose misurano la dose a partire da un reservoir di farmaco in polvere o erogano singole dosi attraverso blister pre-misurati. I modelli più comuni di DPI multi-dose includono il Twisthaler® (Schering-Plough), il Flexhaler® (AstraZeneca, Wilmington, DE) ed il Diskus® (GlaxoSmithKline). Il Twisthaler® è un DPI multi-dose usato per la somministrazione di mometasone furoato. Il Flexhaler® rilascia budesonide mentre il Diskus® salmeterolo, fluticasone o una combinazione di salmeterolo e fluticasone. Nel Twisthaler® e nel Flexhaler®, il beccuccio include due parti: una camera più bassa di turbolenza ed un camino più in alto nel boccaglio. L'assetto scanalato del camino assicura un potente vortice con un incremento del numero di collisioni delle particelle contro il camino per la loro disgregazione. Quando si usa un nuovo Flexhaler® bisogna attivarlo tenendolo in posizione verticale ruotando e facendo scattare l'impugnatura marrone due volte. Il Twisthaler® non richiede l'attivazione prima dell'uso. Il Diskus® è un DPI multi-dose che contiene 60 dosi di farmaco in polvere secca, singolarmente contenute in blister. Questa modalità di conservazione permette di proteggere il farmaco dall'umidità e da altri fattori ambientali. Facendo scivolare la levetta, si buca il blister sul foglio di alluminio, preparando così la dose per l'inalazione. Quando il coperchio del Diskus® è chiuso, la levetta ritorna automaticamente alla sua posizione di partenza. Come per il Twisthaler®, anche il Diskus® non necessita di essere attivato prima dell'uso⁶¹.

Come mostrato in *Figura 22*, il modello di DPI indica di per sé se il dispositivo è di tipo mono-dose (caricamento di una singola dose prima di ogni singolo uso), a unità-dose multiple

(caricamento di quattro o otto blister) o multi-dose (contenente dosi per un intero mese di trattamento).

Figura 22. Esempi di DPI attualmente disponibili in Italia, divisi per categoria in base alle caratteristiche del modello

Inalatori monodose

HandiHaler



Aerolizer



Inalatori unità-dose multiple

Diskhaler



Inalatori multidose

Turbohaler



Novolizer



Diskus



Fattori che Influenzano il Funzionamento dei DPI e l'Erogazione

I terapeuti respiratori ed i pazienti devono controllare attivamente i seguenti effetti:

- **Resistenza Intrinseca e Flusso Inspiratorio.** Ogni tipo di DPI possiede un'intrinseca differente resistenza al flusso che determina di conseguenza quanto flusso inspiratorio sia necessario per erogare la corretta quantità di farmaco. Per esempio, l'HandiHaler® ha una resistenza maggiore rispetto al Diskus® e dunque richiede uno sforzo inspiratorio maggiore. Quando utilizza un DPI, la/il paziente crea un flusso con una caduta pressoria tra l'ingresso dell'aria e l'uscita del bocchaglio. In questo modo, la/il paziente può dislocare la polvere dal reservoir, dal blister o dalla capsula, a seconda del modello che si sta utilizzando. Altrettanto importante è lo sforzo inspiratorio sostenuto dal paziente per quanto riguarda la disaggregazione della polvere in particelle più piccole. Sebbene flussi inspiratori maggiori migliorino la disaggregazione del farmaco, la produzione di piccole particelle e l'erogazione nei polmoni, flussi inspiratori eccessivi possono provocare l'impatto della polvere nella cavità orale facendo così diminuire la deposizione totale nei polmoni⁶¹.
- **Abilità del Paziente nel Generare un Flusso Inspiratorio.** I DPI si basano sull'abilità del paziente di generare flussi inspiratori adeguati. I bambini molto piccoli ed i pazienti con ostruzione al flusso severa per asma o BPCO possono non essere in grado di generare un flusso adeguato quando utilizzano i DPI. Dal momento che flussi inspiratori molto bassi causano una minor erogazione di farmaco, soprattutto di particelle molto piccole, i pazienti virtualmente candidati all'utilizzo di DPI dovrebbero essere valutati per verificarne l'abilità di generare un flusso inspiratorio minimo sufficiente.
- **Esposizione all'Umidità e Condensa.** I DPI devono essere tenuti asciutti perché il loro funzionamento è alterato dall'umidità e della condensa, che possono causare grumi, ridurre la disaggregazione e limitare la creazione di piccole particelle durante l'inalazione. Le capsule ed i blister assicurano di solito maggior protezione dall'umidità ambientale rispetto alla camera reservoir contenente dosi multiple. I modelli con camera reservoir come il Twisthaler® dovrebbero essere protetti il più possibile dall'umidità e dalla condensa. Dovrebbe essere preso in considerazione un modello alternativo al DPI o una utilizzabilità di quel farmaco in dispositivi per aerosol differenti, come ad esempio un pMDI. Con tutti i dispositivi DPI vi è il rischio che il paziente espiri l'aria nel bocchaglio, soprattutto dopo che il dispositivo è stato posizionato verticalmente e caricato, e quando il farmaco in polvere si è già reso fruibile. I pazienti devono quindi essere addestrati ad espirare lontano dal DPI prima dell'inspirazione⁶¹. Vista la disponibilità sul mercato di differenti modelli di DPI, i terapeuti respiratori devono attentamente rivedere le istruzioni operative prima di somministrare l'aerosolterapia e,

ovviamente, prima di istruire i pazienti al loro utilizzo al domicilio. La tecnica corretta è illustrata nel *Box 2*.

Tecnica BOX 2. Operazioni per un corretto utilizzo per i singoli modelli di DPI
Istruzioni per DPI mono-dose
Aerolizer®: il paziente dovrebbe essere addestrato a:
1. Rimuovere il cappuccio.
2. Tenere ferma la base dell'inalatore e ruotare il boccaglio in senso antiorario.
3. Rimuovere la capsula dal blister immediatamente prima dell'uso.
4. Posizionare la capsula nella camera alla base dell'inalatore.
5. Trattenere la base dell'inalatore e ruotare in senso orario per chiudere.
6. Premere i due pulsanti simultaneamente per forare la capsula.
7. Tenere la testa in posizione verticale.
8. Non espirare nel dispositivo.
9. Tenere il dispositivo orizzontalmente, con i pulsanti a destra e a sinistra.
10. Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra intorno al boccaglio.
11. Inspirare il più rapidamente e profondamente possibile.
12. Allontanare il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro per 10 secondi (o per quanto possibile).
13. Non espirare nel dispositivo.
14. Aprire la camera e controllare la capsula; se è presente ancora polvere, ripetere la procedura di inalazione.
15. Dopo l'uso, rimuovere e buttare la capsula. Non conservare la capsula nell'Aerolizer®.
16. Chiudere il boccaglio e rimettere il cappuccio.
17. Conservare il dispositivo in un luogo fresco ed asciutto.
HandiHaler®: il paziente dovrebbe essere addestrato a:
1. Immediatamente prima di utilizzare l'HandiHaler®, staccare la pellicola d'alluminio e prelevare una capsula.
2. Aprire il cappuccio antipolvere tirandolo verso l'alto.
3. Aprire il boccaglio.
4. Posizionare la capsula nella camera al centro; non è importante l'orientamento della capsula nella camera.
5. Chiudere bene il boccaglio fino a sentire un click; lasciare il cappuccio antipolvere sollevato.
6. Tenere l'HandiHaler® con il boccaglio rivolto verso l'alto.
7. Premere il pulsante di foratura una sola volta e rilasciare; questo crea dei fori nella capsula che permettono al farmaco di essere rilasciato una volta che l'inspirazione ha inizio.
8. Espirare lontano dall'HandiHaler®.
9. Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra intorno al boccaglio.
10. Tenere la testa in posizione verticale.
11. Inspirare con una forza sufficiente per sentire vibrare la capsula e fino a quando i polmoni sono pieni d'aria.
12. Rimuovere il boccaglio dalle labbra e trattenere il respiro per 10 secondi (o per quanto possibile).
13. Espirare lontano dall'HandiHaler®.
14. Ripetere l'inspirazione dall'HandiHaler®.
15. Aprire il boccaglio, estrarre la capsula utilizzata e smaltirla. Non conservare la capsula nell'HandiHaler®.
16. Chiudere il boccaglio e il cappuccio antipolvere per proteggere l'HandiHaler®.

Tecnica BOX 2. Operazioni per un corretto utilizzo per i singoli modelli di DPI
17. Conservare il dispositivo in un luogo fresco ed asciutto.
Istruzioni per DPI a unità-dose multiple
Diskhaler®: Il paziente dovrebbe essere addestrato a:
1. Rimuovere il coperchio ed assicurarsi che il dispositivo ed il boccaglio siano puliti.
2. Afferrare i lati del boccaglio e premere entrambe le levette per tirare fuori il vassoio.
3. Caricare il blister con le capsule nel vassoio circolare.
4. Muovere il vassoio dentro e fuori il dispositivo fino a visualizzare il disco di alluminio nel contadosi. Quella sarà la prima dose che sarà somministrata al paziente.
5. Tenere il dispositivo orizzontale e sollevare il coperchio bene in alto per forare il foglio con le capsule.
6. Riposizionare in basso il coperchio.
7. Allontanare il Diskhaler® dalla bocca e buttare fuori tutta l'aria.
8. Posizionare il boccaglio tra i denti e le labbra ed assicurarsi che i fori alla base del boccaglio non siano coperti.
9. Inspirare il più velocemente e profondamente possibile.
10. Allontanare il Diskhaler® dalla bocca e trattenere il fiato per 10 secondi o per quanto possibile.
11. Espirare lentamente.
12. Se si deve assumere un'altra dose, estrarre e riposizionare il vassoio per far muovere il carrello e riposizionare un'altra capsula. Ripetere quindi i passi dal punto 4 al 12.
13. Riposizionare il coperchio dopo la somministrazione. Assicurarsi che il blister rimanga sigillato fino all'inspirazione affinché sia protetto da umidità e perdite.
Istruzioni per DPI multi-dose
Diskus®: Il paziente dovrebbe essere addestrato a:
1. Aprire il dispositivo.
2. Far scorrere la leva da sinistra verso destra.
3. Espirare normalmente; non espirare nel dispositivo.
4. Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra intorno al boccaglio.
5. Mantenere il dispositivo orizzontalmente mentre si inspira con un flusso rapido e costante.
6. Rimuovere il boccaglio dalle labbra e trattenere il respiro per 10 secondi (o per quanto possibile).
7. Assicurarsi di non espirare nel dispositivo.
8. Conservare il dispositivo in un luogo fresco ed asciutto.
9. Fare attenzione al contatore per il numero di dosi rimanenti e sostituirlo una volta esaurito.
Twisthaler®: il paziente dovrebbe essere addestrato a:
1. Tenere l'inalatore in posizione verticale con la parte rosa (la base) in basso.
2. Rimuovere il cappuccio quando è in verticale in modo da assicurarsi che sia dispensata la giusta dose.
3. Tenere ferma la base rosa e girare il cappuccio in senso antiorario per rimuoverlo.
4. Appena il cappuccio viene rimosso, il contadosi sulla base mostrerà una dose in meno. Questa operazione carica la dose.
5. Assicurarsi che la freccia situata sulla porzione bianca (esattamente sopra la base rosa) stia puntando al contadosi.
6. Espirare normalmente - non espirare nel dispositivo.

Tecnica BOX 2. Operazioni per un corretto utilizzo per i singoli modelli di DPI
7. Portare il dispositivo alla bocca con il boccaglio rivolto verso il paziente, e serrare bene le labbra intorno ad esso.
8. Inspirare con un flusso rapido e costante tenendo il Twisthaler® orizzontale.
9. Rimuovere il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro dai 5 ai 10 secondi (o per quanto possibile).
10. Assicurarsi di non espirare nel dispositivo.
11. Riposizionare immediatamente il cappuccio, ruotarlo in senso orario e premere delicatamente fino a sentire un click.
12. Chiudere bene il Twisthaler® per assicurarsi che la dose successiva venga caricata correttamente.
13. Assicurarsi che la freccia sia allineata con la finestrella del contadosi.
14. Conservare il dispositivo in un luogo fresco ed asciutto.
Flexhaler®: Il paziente dovrebbe essere addestrato a:
1. Svitare il cappuccio e rimuoverlo.
2. Tenere il Flexhaler® in posizione verticale (boccaglio in su) mentre si carica la dose.
3. Non toccare il boccaglio quando il dispositivo è stato caricato.
4. Girare l'impugnatura marrone completamente fino a fondo corsa. Non importa in quale direzione.
5. Rigitare completamente nella direzione opposta.
6. Assicurarsi di sentire un click durante le operazioni al punto 4 e 5.
7. Non espirare nel dispositivo.
8. Posizionare il boccaglio in bocca, chiudere bene le labbra intorno al boccaglio ed inspirare profondamente e con forza attraverso il boccaglio.
9. Allontanare il boccaglio dalla bocca ed espirare.
10. Fare attenzione a non soffiare nel boccaglio.
11. Se richiesta più di una dose, ripetere i passi sopradescritti.
12. Riposizionare il cappuccio e chiudere.
13. Sciacquare la bocca dopo ogni dose per ridurre il rischio di sviluppare candidosi orale. Non ingoiare l'acqua.

Per Evitare ridotta o mancata inalazione di Farmaco dal DPI, quando si utilizza un DPI, dovrebbero essere seguiti i seguenti consigli al fine di assicurare l'erogazione durante il trattamento. Il paziente dovrebbe:

1. Leggere e seguire le istruzioni per un corretto utilizzo.
2. Assicurarsi di mantenere il DPI asciutto e pulito.
3. Posizionare il DPI in maniera corretta durante il trattamento.
4. Assicurarsi di aver forato la capsula o il blister.
5. Non espirare nel DPI.
6. Assicurarsi di generare un flusso inspiratorio adeguato.
7. Osservare le dosi rimanenti nel DPI.

In caso di problemi con i DPI per mal funzionanti le cause potrebbero essere: scorretto assemblaggio DPI, mancata erogazione del farmaco, DPI vuoto. Le rispettive possibili

soluzioni sono: controllare l'assemblaggio e riassemblare, quando necessario, risistemare una dose, controllare il contadosi per assicurarsi che non sia vuoto⁶¹.

DPI Mono-dose: I DPI mono-dose come Aerolizer® e HandiHaler® utilizzano una singola capsula per ogni dose e, quando viene somministrata ogni dose, devono essere utilizzate solo capsule piene/complete/in perfetto stato. Poi la capsula deve essere ispezionata per verificare che tutto il suo contenuto sia stato assunto dal paziente. Se vi rimane della polvere, la capsula dovrebbe essere riposizionata nell'apposita camera nel dispositivo e si deve procedere di nuovo all'inalazione. Dopo ogni somministrazione, la capsula deve poi essere smaltita. Il rinnovo della prescrizione dovrebbe basarsi sul numero di capsule rimanenti⁶¹.

DPI a Unità-dose Multiple: Diskhaler® è un DPI a unità-dose multiple con una cartuccia contenente dalle 4 alle 8 dosi. Poiché il DPI non possiede un contadosi, il numero di somministrazione deve essere registrato manualmente. Inoltre, l'ispezione della cartuccia può confermarne l'effettivo impiego. La cartuccia deve essere smaltita quando tutte le dosi sono state utilizzate⁶¹.

DPI Multi-dose: Fin dalla loro comparsa, i DPI multi-dose sono stati e sono dotati di dispositivi meccanici che indicano il numero di dosi rimanenti nell'inalatore. Tali dispositivi assumono un particolare aspetto quando le dosi stanno per volgere al termine in modo da potersi procurare un nuovo DPI in farmacia. Il tipo di contadosi di ogni DPI multi-dose è illustrato nella seguente *Tabella 15*⁶¹.

Tabella 15

	Flexhaler®	Twisthaler®	Diskus®
Portadose	Reservoir	Reservoir	Blister
N° Dosi	60-120	30	60
Tipo di indicatore	“0”	“01”	Numeri rossi
Significato del contadose	Nonostante l'indicatore esegua un conto alla rovescia ogni volta che la dose viene caricata, non si muoverà ad ogni dose ma ad un intervallo di cinque o ad n dosi.	Quando l'indicatore segna “01”, significa che è rimasta una dose sola nel Twisthaler® e che quindi deve essere ricaricato.	I numeri rossi indicano che rimangono ancora cinque dosi.
	L'indicatore è segnato ad intervalli di 10, alternando numeri e trattini. Quando arriva a “0”, il dispositivo deve essere sostituito.		Quando viene visualizzato “0”, non c'è più farmaco ed il dispositivo deve essere sostituito.

CRITERI DI SELEZIONE DEI DISPOSITIVI PER AEROSOL

La selezione del dispositivo di erogazione per aerosol più appropriato è fondamentale per l'ottimizzazione della terapia inalatoria. La letteratura conferma che i tre dispositivi per la somministrazione di aerosol sono tutti egualmente efficaci se utilizzati correttamente²⁸. I criteri per un'adequata scelta possono essere suddivisi in quattro categorie, in relazione al tipo di paziente, al farmaco, al dispositivo e ad altri fattori clinici ed ambientali.

Fattori Correlati al Paziente

Il generatore di aerosol dovrebbe essere selezionato in relazione all'età del paziente e alle sue abilità fisiche e capacità cognitive. L'età modifica le caratteristiche anatomiche e fisiologiche come la dimensione delle vie aeree, la frequenza respiratoria ed i volumi polmonari^{47,62-68}. Un'ulteriore guida per la scelta del dispositivo dovrebbe essere rappresentata dalle capacità cognitive del paziente nel capire come e quando utilizzare il dispositivo scelto ed il farmaco, nonché dall'abilità nella coordinazione^{28,47,62,67,69,70-72}. Tutti i dispositivi per l'aerosolterapia richiedono differenti abilità per un utilizzo corretto.

Per quanto riguarda invece gli adulti e gli anziani che non hanno una buona coordinazione o che non riescono ad apprendere una tecnica di somministrazione corretta,^{70,73-75} i PMDI potrebbero non rappresentare la scelta più appropriata. Inoltre, l'incapacità di riuscire a generare un flusso inspiratorio adeguato (>40-60 L/min) elimina de facto la possibilità di utilizzare i DPI come dispositivi per l'aerosolterapia^{70,76}.

Inoltre, la preferenza del paziente è uno dei fattori cruciali per la selezione del dispositivo e dunque dell'efficacia della terapia. I pazienti, infatti, tendono ad utilizzare più regolarmente il dispositivo che preferiscono⁷⁷⁻⁷⁹. Del resto, la selezione del dispositivo per aerosolterapia dovrebbe essere attuata in base ai bisogni e alle preferenze del paziente.

Fattori Correlati al Farmaco

Alcune formulazioni sono disponibili solo con un tipo di inalatore. Se un farmaco può essere somministrato con ognuno dei tre dispositivi, la scelta dovrebbe essere orientata sulla base delle preferenze e dei bisogni del paziente^{28,69,72}. La scelta è obbligata, viceversa, quando una formulazione può essere usata solo con un unico tipo di dispositivo.

Allo stesso paziente possono essere prescritti per aerosol diversi farmaci. In questo caso, l'utilizzo dello stesso tipo di dispositivo per le diverse preparazioni potrebbe aumentare

l'aderenza alla terapia, minimizzando così la confusione creata dall'utilizzo contemporaneo di differenti modelli^{28,69,80}.

Fattori Correlati al Dispositivo

Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia, diventa molto importante scegliere un dispositivo di facile utilizzo. Il tempo impiegato per la somministrazione, la facilità d'utilizzo, la maneggevolezza, le modalità di disinfezione e gli accorgimenti per la manutenzione richiesti per ogni strumento dovrebbero guidare il processo di scelta. Ad esempio, un farmaco salvavita deve essere piccolo, leggero e trasportabile affinché il paziente possa disporne facilmente in caso di bisogno^{72,81}. Inoltre, per la somministrazione di farmaci per via inalatoria, non andrebbero preferiti i nebulizzatori in quanto sono più costosi, richiedono una fonte di alimentazione e necessitano di regolare manutenzione⁸¹⁻⁸³. A parità di tutti gli altri fattori, dovrebbe essere scelto il dispositivo di più facile utilizzo.

I dispositivi per aerosol dovrebbero essere selezionati in base a caratteristiche qualitative tali da garantire una buona durata e mantenere la loro integrità anche se impiegati per trattamenti prolungati e sottoposti alle procedure di disinfezione quotidiane. Tutti i dispositivi che comunque richiedono lunghe procedure di disinfezione non rappresentano una buona scelta per pazienti poco inclini alla disinfezione e alla manutenzione giornaliera.

I costi dei dispositivi per aerosol e dei farmaci sono molto variabili. A parità di condizioni, dovrebbero essere selezionati il dispositivo ed i farmaci meno costosi.

Fattori Clinici ed Ambientali

La scelta del dispositivo può essere influenzata dal luogo e dal momento in cui viene utilizzata l'aerosolterapia. Ad esempio, una terapia che viene somministrata routinariamente, una o due volte al giorno, prima di dormire o al risveglio, non necessita di un dispositivo trasportabile come invece richiederebbe una terapia salvavita che deve essere disponibile in ogni momento.

Educare i Pazienti all'Uso Corretto dei Dispositivi per l'Aerosolterapia

Quando i pazienti utilizzano i dispositivi per aerosol nascono diversi problemi. Conoscere questi problemi può aiutare il terapeuta respiratorio ad istruire meglio i pazienti. Capire che ci sono difficoltà con l'utilizzo dei dispositivi per aerosol può inoltre guidare il terapeuta nella valutazione di un paziente che ha una gestione scadente della patologia respiratoria. Sia la scarsa aderenza alla terapia aerosolica prescritta, sia gli errori nell'utilizzo dei dispositivi per

aerosol possono ridurre l'efficacia dei farmaci per inalazione. Entrambi questi aspetti devono essere valutati e, se possibile, esclusi in un paziente che presenta uno scarso controllo della propria patologia respiratoria prima di apportare altri cambiamenti nella gestione della malattia⁶¹.

Un problema generale con l'utilizzo di farmaci per inalazione è l'aderenza del paziente a quanto prescritto, anche se questa difficoltà non riguarda solo i farmaci per inalazione. Con il termine "aderenza" ci si riferisce alla scelta del paziente di seguire la terapia prescritta, mentre con il termine "compliance" si intende l'eseguire degli ordini ed un atteggiamento passivo da parte del paziente. Ci sono vari modi per monitorare l'aderenza del paziente alla terapia aerosolica prescritta quali l'intervista, la compilazione di un diario scritto dal paziente stesso, l'avvalersi di contadosi meccanici e di dispositivi elettronici di monitoraggio collegati all'inalatore. Questi ultimi sono considerati i più accurati ed obbiettivi. In uno studio, i diari tenuti dai pazienti hanno riportato un uso mediano di beta agonisti del 78%, mentre i dati ricavati dal pMDI elettronico hanno registrato solo il 48%⁸⁴. I terapisti devono essere consapevoli che i pazienti tendono a sovrastimare l'uso dei farmaci per inalazione, comparato ai dati ottenuti da dispositivi di monitoraggio. La mancata aderenza alla terapia prescritta può essere identificata come "non intenzionale" o "intenzionale". La *Tabella 16* illustra entrambi questi tipi di non aderenza con definizioni ed esempi⁸⁵.

Tabella 16

<i>Tabella 16. Esempi comuni di non aderenza alla terapia aerosolica prescritta e potenziali fattori che possono predisporre ad ognuno di essi</i>	
Fattori Non intenzionali: Non Corretta Comprensione della Terapia	Fattori Intenzionali: Comprensione della terapia ma non adeguata aderenza
<p>Incomprensione riguardo alla terapia prescritta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • scarsa comunicazione medico-paziente • scarsa comunicazione paziente-terapista <p>Barriere linguistiche</p>	<p>Le convinzioni del paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non è necessaria un'assunzione regolare del farmaco • <i>Non sono davvero malato</i> • Posso avere maggiore attenzione dei genitori e mi lasciano a casa (bambini) • I farmaci sono troppo costosi • <i>Preoccupazioni per gli effetti collaterali</i> • Percezione di mancanza di efficacia dei farmaci <p>Dimenticanza Stress e stile di vita indaffarato Regime, relativo all'aerosol, complesso ed impegnativo Fattori psicologici (e.s. depressione)</p>

Da evidenziare che un esempio di mancata aderenza non intenzionale è l'utilizzo sbagliato del dispositivo per aerosol dovuto ad incomprensione della prescrizione farmacologica: questa problematica può essere affrontata con l'educazione del paziente. Non esiste attualmente sul mercato un inalatore perfetto, garantito dalla possibilità di inconvenienti ed "a prova di

errore”. È manifesto che per i pazienti il pMDI è un inalatore difficile da usare senza un adeguato addestramento. Anche le camere spaziatrici e i distanziatori introdotti per la gestione di queste criticità presentano, a loro volta, problemi aggiuntivi. Anche i DPI furono in parte introdotti con l’idea che il loro utilizzo sarebbe stato più semplice rispetto ai pMDI.^{147,148} I nebulizzatori sono probabilmente il tipo di strumento per l’inalazione più semplice da usare per un paziente ammesso che l’assemblaggio, la corretta pulizia e la manutenzione non siano un problema. Comunque i problemi possono presentarsi con tutti i tipi di dispositivi per inalazione. La *Tabella 17* elenca gli errori e le disattenzioni più comuni nell’utilizzo di ogni tipo di dispositivo^{85,86,87}.

Tabella 17. Problemi frequenti, svantaggi ed errori con ogni tipo di inalatore
Inalatori predosati – pMDI
Errori nella tecnica:
• Mancanza di coordinazione tra l’attivazione del pMDI e l’inalazione
• Periodo di apnea dopo l’inalazione troppo breve
• Flusso inspiratorio troppo rapido
• Scuotimento/attivazione/mixing inadeguato prima dell’uso
• Brusca interruzione dell’inspirazione quando l’aerosol raggiunge la gola
• Attivazione del pMDI a capacità polmonare totale
• Attivazione del pMDI prima dell’inalazione
• Attivazione multipla del pMDI durante una singola inalazione
• Dirigere il flusso del pMDI verso la bocca, ma inspirare attraverso il naso
• Espirare durante l’attivazione
• Mettere in bocca l’estremità sbagliata dell’inalatore
• Tenere in mano la bomboletta in una posizione errata
• Non rimuovere il cappuccio prima dell’uso
• Uso del pMDI oltre il numero di dosi previste (perdita del conteggio delle dosi)
• Mancata pulizia dell’attivatore
• Spreco delle dosi rimanenti
Mancanza di un adeguato addestramento del paziente all’uso dei pMDI
Disabilità cognitiva degli utenti
Mancanza di forza e/o articularità della mano, necessarie per l’attivazione dell’MDI
Disprassia Ideomotora
Holding Chamber (VHC)/Distanziatori
Scorretto assemblaggio del dispositivo accessorio
Mancata riduzione della carica elettrostatica che può far diminuire la dose emessa in molti distanziatori/holding chamber, soprattutto se nuovi
Ritardo rilevante tra l’attivazione del pMDI e l’inalazione dal distanziatore/holding chamber
Inspirazione troppo rapida

<i>Tabella 17. Problemi frequenti, svantaggi ed errori con ogni tipo di inalatore</i>
Erogazione di più puff nel distanziatore/holding chamber prima dell'inalazione
Mancanza di istruzione al paziente sull'assemblaggio o sull'uso
Inalatori di polvere secca
Errori nella tecnica:
Non tenere il dispositivo correttamente mentre si carica la dose
Mancata foratura o apertura della confezione
Utilizzo dell'inalatore nel verso sbagliato
Mancata attivazione
Espirare nel boccaglio
Non espirare fino a Volume Residuo prima di inalare
Non inalare con forza
Apnea inadeguata o inesistente
Espirare nel boccaglio dopo l'inspirazione
Uso di modelli con reservoir multi-dose in ambienti con elevata umidità che possono ridurre la quantità delle particelle fini
Insufficienti istruzioni ai pazienti sull'assemblaggio o sull'utilizzo
Nebulizzatori
Assemblaggio scorretto del dispositivo
Perdita del farmaco inclinando alcuni nebulizzatori
Non tenere il boccaglio in bocca durante la nebulizzazione
Non respirare con la bocca

Errori Comuni nell'Utilizzo dei pMDI

La coordinazione mano-respiro con i pMDI è uno dei problemi principali già noto da tempo, ma ci sono una serie di altri potenziali errori che un paziente può commettere. Il mancato scuotimento del pMDI può influire sulla corretta somministrazione del farmaco. Un problema squisitamente pratico e un inconveniente serio per gli utenti è la mancanza di un contadosi integrato che indichi quando un pMDI è vuoto. In un sondaggio, il 72% dei pazienti ha riferito di continuare ad utilizzare il proprio pMDI fino a quando non sentiva alcun suono dopo l'attivazione⁸⁸. Un pMDI può continuare a produrre uno spray composto da propellente e una quantità minima o nulla di farmaco se attivato dopo la capacità prevista, che è di 120 o 200 puff. I terapeuti dovrebbero istruire i pazienti in merito all'importanza di conteggiare il numero delle dosi rimanenti nel pMDI.

Errori Comuni nell'Utilizzo delle Camere Spaziatrici/Distanziatori

Tra gli errori che comunemente vengono commessi con l'utilizzo di camere spaziatrici/distanziatori, un potenziale problema può essere l'assemblaggio scorretto del

dispositivo. Molti pazienti erroneamente credono che fare una pausa prima di inspirare da una camera spaziatrice/distanziatore non abbia effetto sulla dose somministrata; questa modalità invece può causare una riduzione della disponibilità di farmaco. La tecnica ideale è quella di posizionare il boccaglio tra le labbra ed iniziare ad inspirare lentamente e profondamente nel momento in cui si attiva il pMDI. La dose disponibile può inoltre essere ridotta se vengono spruzzati più puff contemporaneamente nella camera spaziatrice/distanziatore seguiti da un'unica inspirazione. Sulle pareti di una camera nuova di plastica sono presenti cariche elettrostatiche, che possono essere ridotte pretrattandola con un detergente ionico o spruzzando con il pMDI 10-20 puff nella camera^{32,89}. Un'alternativa potrebbe essere utilizzare una camera spaziatrice/distanziatore antistatica/o.

Errori Comuni nell'Utilizzo dei DPI

Sono stati identificati problemi anche nell'utilizzo dei DPI. Il tasso di errore, definito come mancata esecuzione di un passaggio fondamentale, è stato dimostrato essere simile per i pMDI e i DPI³³. Uno degli aspetti negativi dei DPI è che tra i dispositivi attualmente disponibili, tutti i modelli hanno una qualche caratteristica differente. Si presentano diversamente e ci sono differenze negli specifici metodi di ricarica e somministrazione⁸⁶. Uno degli errori più frequenti è non tenere il dispositivo nella giusta posizione, che è un aspetto fondamentale per la ricarica del dispositivo appena prima dell'utilizzo.

Errori Comuni nell'Utilizzo dei Nebulizzatori

I problemi più comuni riportati per i nebulizzatori non riguardano l'utilizzo da parte dei pazienti, ma piuttosto gli svantaggi che sono di pertinenza di questo tipo di dispositivo per aerosol in generale. Gli svantaggi includono le dimensioni e l'ingombro dell'attrezzatura, la necessità di una fonte di energia esterna (gas compresso o elettricità), e tempi di trattamento più lunghi. Tra tutti i dispositivi inalatori, tuttavia, i nebulizzatori sono i più semplici da utilizzare per i pazienti. Inoltre, la tecnologia dei nebulizzatori più moderna è tesa a ridurre la grandezza dei dispositivi, eliminando il bisogno di una fonte di energia esterna, determinando tempi di trattamento più brevi ed eliminando la dispersione di farmaco durante l'espirazione⁶¹.

Istruire e Valutare i Pazienti nell'Utilizzo dei Dispositivi per Inalazione

I dispositivi per aerosol e la loro varietà sono in continua crescita, con differenze di funzionamento anche all'interno della stessa categoria di dispositivi (e.s. i DPI), e ciò può

generare confusione ed errori. Vengono elencati qui di seguito i passi fondamentali per garantire ai clinici l'uso corretto dei dispositivi da parte dei pazienti:

1. Rivedere attentamente le istruzioni di ogni dispositivo e fare pratica con un dispositivo placebo prima di insegnare ad altri.
2. Mostrare praticamente ai pazienti l'assemblaggio e il corretto utilizzo del dispositivo con l'aiuto di una checklist.
3. Fornire al paziente delle istruzioni scritte su come utilizzare il dispositivo, includendo un piano scritto per l'utilizzo dei farmaci (frequenza basata sui sintomi).
4. Consentire al paziente di fare pratica con il dispositivo sotto l'osservazione del clinico.
5. Rivedere/verificare come il paziente utilizza il dispositivo ad ogni visita.
6. Rivedere/verificare ciò che il paziente ha compreso circa i farmaci per inalazione a ogni visita di controllo (quando usarli, scopo del farmaco, frequenza prescritta).
7. Sospettare fortemente che vi sia un utilizzo scorretto o non aderenza se il paziente ha uno scarso controllo della patologia respiratoria⁶¹.

Funzionamento dei Principali Inalatori di Polvere Secca (DPI) ed Inalatori Predosati (pMDI) in Commercio in Italia per il Trattamento della BPCO

Aerolizer

1. Togliere il cappuccio
2. Per aprire il boccaglio, tenere ferma la base ruotando il boccaglio in senso antiorario



3. Con le dita completamente asciutte, togliere la capsula dal blister solo immediatamente prima della somministrazione e metterla nell'apposito alloggiamento.

4. Per chiudere il boccaglio, tenere ferma la base ruotando il boccaglio in senso orario. Sentirà un "click"

5. Premere a fondo contemporaneamente entrambi i pulsanti blu per forare la capsula una



sola volta, tenendo l'erogatore in posizione verticale con il boccaglio diretto verso l'alto. Rilasciare poi i pulsanti. Eseguire questa operazione solo una volta.

6. Espirare completamente lontano dall'inalatore. 7. Mettere in bocca il boccaglio e reclinare leggermente all'indietro la testa. Chiudere bene le labbra intorno al boccaglio ed inspirare rapidamente, ma costantemente, il più profondamente possibile.

8. Dopo aver inspirato con l'Aerolizer, trattenere il respiro il più a lungo possibile mentre rimuovete l'erogatore indi espirare dal naso. Aprite l'alloggiamento per vedere se vi sia ancora polvere nella capsula: se è ancora presente polvere ripetere la procedura di inalazione.

9. Dopo aver inspirato tutta la polvere, aprire l'alloggiamento della capsula (vedere punto 2), togliere la capsula vuota, e pulire l'alloggiamento della capsula con un panno asciutto. In alternativa si può utilizzare uno spazzolino morbido.

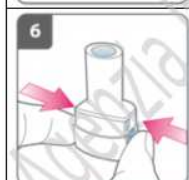
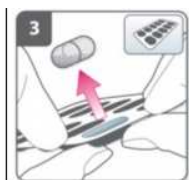
10. Chiudere il boccaglio e rimettere il cappuccio⁹⁰.

Breezhaler

1. Togliere il cappuccio

2. Aprire l'inalatore: tenere saldamente la base dell'inalatore e sollevare il boccaglio.

In questo modo si apre l'inalatore



3. Preparare la capsula: immediatamente prima dell'uso, con le mani asciutte, estrarre una capsula dal blister.

4. Inserire la capsula nell'alloggiamento per la capsula.

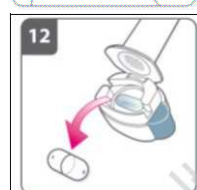
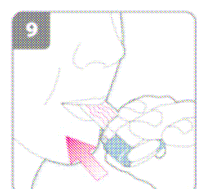
5. Chiudere l'inalatore fino a sentire un "click"

6. Forare la capsula: tenere l'inalatore in posizione verticale con il boccaglio diretto verso l'alto. Forare la capsula premendo con decisione i due pulsanti laterali l'uno verso l'altro, contemporaneamente. Eseguire questa operazione una sola volta. Quando la capsula viene forata si deve sentire un "click".

7. Rilasciare completamente i pulsanti laterali.

8. Espirare: prima di portare il boccaglio alla bocca espirare completamente.

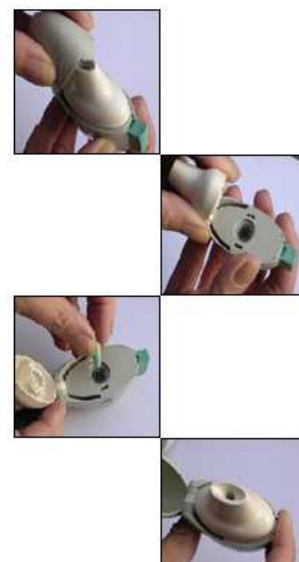
9. Per inalare profondamente il medicinale nelle vie aeree: tenere l'inalatore come mostrato nella figura. I pulsanti laterali devono trovarsi a destra e a sinistra. Non premere i pulsanti laterali. Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio. Inspirare rapidamente ma in modo deciso e il più profondamente possibile.



11. Dopo avere inalato il medicinale, trattenere il respiro per almeno 5-10 secondi o per un periodo di tempo sopportabile, rimuovendo l'inalatore dalla bocca. Respirare quindi liberamente. Aprire l'inalatore per verificare se è rimasta della polvere nella capsula. Se è rimasta polvere nella capsula: chiudere l'inalatore e ripetere la procedura di inalazione.
12. Dopo avere preso il medicinale, aprire nuovamente il boccaglio e rimuovere la capsula capovolgendola fuori dall'alloggiamento. Chiudere l'inalatore e inserire il cappuccio.
13. Segnare la dose giornaliera sul promemoria: all'interno della confezione c'è un promemoria per annotare la dose giornaliera. Mettere un segno in corrispondenza della casella odierna, se questo aiuta a ricordare quando deve essere presa la dose successiva⁹⁰.

HandiHaler

1. Per sbloccare il cappuccio di chiusura antipolvere premere il pulsante di foratura completamente e poi lasciarlo andare.
2. Aprire completamente il cappuccio di chiusura antipolvere sollevandolo verso l'alto. Quindi aprire il boccaglio spingendolo verso l'alto.
3. Estrarre una capsula dal blister (solo immediatamente prima dell'uso) e inserirla nella camera centrale.
4. Chiudere bene il boccaglio fino a quando si sente un click, lasciando aperto il cappuccio di chiusura antipolvere.
5. Tenere il dispositivo HandiHaler con il boccaglio rivolto verso l'alto e premere a fondo una volta sola il pulsante di foratura e rilasciare. Questa azione crea fori nella capsula che permette al medicinale di essere rilasciato durante l'inspirazione.



6. Espirare completamente.
7. Portare il dispositivo HandiHaler alla bocca e chiudere le labbra fermamente intorno al boccaglio. Tenere la testa in posizione verticale ed inspirare lentamente e profondamente ma ad una velocità sufficiente a udire o sentire vibrare la capsula. Inspirare fino a quando i polmoni non siano pieni; poi trattenere il respiro fino a quando possibile e nello stesso tempo sfilare il dispositivo HandiHaler dalla bocca. Riprendere a respirare normalmente. Ripetere i punti 6 e 7 una volta al fine di svuotare completamente la capsula.
8. Aprire ancora il boccaglio. Rovesciare la capsula utilizzata e gettarla. Chiudere il boccaglio e il cappuccio di chiusura antipolvere per conservare il dispositivo HandiHaler⁹⁰.

TurboHaler

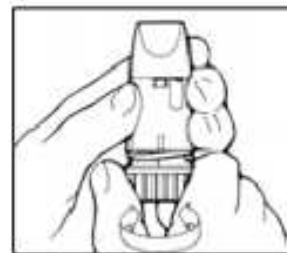
1. Svitare il cappuccio bianco e toglierlo.



2. Tenere l'inalatore Turbohaler in posizione verticale con la rotella azzurra verso il basso.

3. Non afferrare il boccaglio quando carica il Turbohaler. Per caricare il Turbohaler

con una dose, girare la rotella azzurra in un senso fino a fondo corsa. Poi girarla nell'altro senso ancora fino a fondo corsa (non è importante in che direzione si giri la rotella la prima volta). Si avvertirà un click. Il Turbohaler è ora carico e pronto per l'uso. Non è possibile sovraccaricare il Turbohaler anche se si ruota la rotella diverse volte. Caricare il Turbohaler solo quando è necessario usarlo.



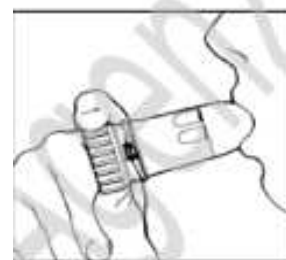
4. Tenere il Turbohaler lontano dalla bocca. Espirare delicatamente (senza forzare). Non espirare attraverso il Turbohaler.

5. Stringere delicatamente il boccaglio tra i denti. Chiudere le labbra. Inspirare con la bocca il più profondamente possibile. Non masticare o mordere il boccaglio.

6. Allontanare il Turbohaler dalla bocca. Poi espirare delicatamente. La quantità di medicinale che viene inalata è molto piccola. Questo significa che lei potrebbe non sentirne il sapore dopo l'inalazione. Se sono state seguite le istruzioni, lei può essere certo che la dose è stata assunta e che la medicina si trovi ora nei suoi polmoni.

7. Se si deve assumere una seconda inalazione, ripetere le operazioni da 2 a 6.

8. Riposizionare saldamente il cappuccio dopo l'uso⁹⁰.

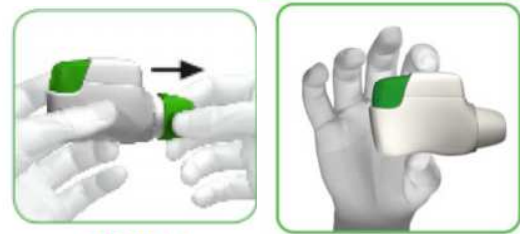


Genuair

Immediatamente prima di assumere la dose di medicinale, rimuovere il cappuccio protettivo premendo leggermente le frecce presenti su entrambi i lati e tirando (vedere figura 1).

Tenere l'inalatore Genuair in orizzontale con il boccaglio verso di sé e il tasto verde diritto verso l'alto.

1. Premere fino in fondo il tasto verde e rilasciarlo ed espirare completamente lontano dall'inalatore.



Fermarsi e controllare che la dose sia pronta per l'inalazione.

- Controllare che la finestrella di controllo colorata sia diventata verde.
- La finestrella di controllo verde conferma che il medicinale è pronto per l'inalazione.

2. Afferrare saldamente il boccaglio con le labbra e inalare con forza e profondamente attraverso il boccaglio.

Fermarsi e controllare: assicurarsi di aver inalato correttamente

- Controllare che la finestrella di controllo sia diventata rossa (vedere figura 7), a conferma dell'avvenuta inalazione corretta dell'intera dose.

Quando la finestrella è diventata rossa, richiudere il cappuccio protettivo premendolo nuovamente sul boccaglio⁹⁰.



Diskus

1. Per aprire il Diskus, tenga la parte esterna con una mano e posizionare il pollice dell'altra mano sull'apposito incavo. Spinga con il pollice in avanti fino a che sia possibile. Sentirà uno scatto. Ciò aprirà un piccolo foro nel boccaglio.



2. Tenga il Diskus con il boccaglio rivolto verso di lei. Lo



può tenere con la mano destra o con la sinistra. Faccia scorrere la leva in avanti fino a che sia possibile. Sentirà uno scatto. Questo deposita una dose del medicinale nel boccaglio.

Ogni volta che la leva viene fatta scorrere all'indietro viene aperto un blister nell'interno e viene resa disponibile la polvere per l'inalazione. Non giochi con la leva perché questo determina l'apertura del blister e quindi spreco di medicinale.

3. Tenga il Diskus lontano dalla bocca. Espiri il più profondamente possibile. Non soffi mai dentro il Diskus.

4. Metta il boccaglio fra le labbra. Inspiri profondamente ed in modo regolare attraverso il Diskus e non con il naso.

Allontani il Diskus dalla bocca. Trattenga il respiro per circa 10 secondi o il più a lungo possibile. Espiri lentamente.

5. Successivamente sciacqui la bocca con acqua e la sputi. Ciò può aiutare a impedire il verificarsi di candidiasi (mughetto) e raucedine.

6. Per chiudere il Diskus, posizioni il pollice nell'apposito incavo e lo faccia scorrere indietro fino a fine corsa. Sentirà uno scatto. La leva ritorna automaticamente nella sua posizione originaria⁹⁰.



Respimat



1. Mantenendo chiuso il cappuccio verde, premere il fermo di sicurezza e sfilare la base trasparente



2. Estrarre la cartuccia dalla scatola. Inserire l'estremità stretta della cartuccia nell'inalatore e spingere finché non si senta un click



3. Reinserire la base trasparente.



4. Mantenere dritto l'inalatore, con il cappuccio verde chiuso. Ruotare la base nella direzione delle frecce rosse presenti sull'etichetta finché non si senta un clic (mezzo giro).



5. Far scattare il cappuccio verde ed aprirlo completamente

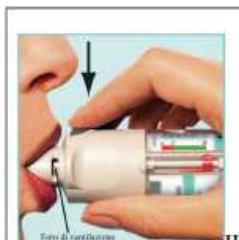
6. Rivolgere l'inalatore Respimat verso terra. Premere il bottone di erogazione della dose. Chiudere il cappuccio verde. Ripetere i passaggi 4, 5 e 6 fino a che non sia visibile una nuvola. Quindi ripetere i passaggi 4, 5 e 6 altre tre volte



per assicurarsi che l'inalatore sia pronto per l'uso. Questi passaggi non influiranno sul numero di dosi disponibili.

7. Espirare lentamente e completamente quindi chiudere le labbra attorno alla parte terminale del bocchaglio, senza coprire i fori di ventilazione. Rivolgere l'inalatore verso il fondo della gola.

8. Inspirando lentamente e profondamente dalla bocca premere il bottone di erogazione della dose e continuare a inspirare lentamente quanto più a lungo possibile.



Trattenere il respiro per 10 secondi.

9. Estrarre il bocchaglio dalla bocca e richiudere il cappuccio⁹⁰.

Pulvinal

1. Svitare il cappuccio di protezione. Prima dell'uso, controllare che il bocchaglio sia pulito. Se necessario, pulire il bocchaglio con un fazzoletto di carta che non rilasci peluria o con un panno morbido. Prima di ruotare l'inalatore, tenerlo verticale e batterlo delicatamente su di una superficie rigida al fine di livellare la polvere nella camera.

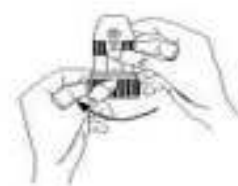
2. Tenendo l'inalatore in posizione verticale, premere il tasto blu sul bocchaglio con una mano e con l'altra ruotare il corpo dell'inalatore in senso antiorario (mezzo giro) fino a fine corsa, con il foro nel bocchaglio posizionato esattamente sul bollino rosso (posizione di caricamento dose).

3. Mentre si tiene l'inalatore in posizione verticale, ruotare il corpo dell'inalatore in senso orario (mezzo giro) fino ad udire un "click", con il foro posizionato esattamente sul bollino verde (posizione di erogazione dose).

4. Somministrazione: Espirare profondamente con calma, non attraverso l'inalatore.

5. Posizionare il bocchaglio fra le labbra, tenendo l'inalatore in posizione verticale, ed inspirare con la bocca il più rapidamente ed il più profondamente possibile. Trattenere il respiro per alcuni secondi.

6. Rimuovere l'inalatore dalla bocca. Riavvitare il cappuccio di protezione⁹⁰.



Novolizer

1. Esercitare una lieve pressione contemporanea sulle superfici zigrinate di entrambi i lati del coperchio, spingere in avanti il coperchio e sollevarlo.

2. Rimuovere il foglio protettivo di alluminio dal contenitore della cartuccia ed estrarre la nuova cartuccia.



3. Inserire la cartuccia nel Novolizer con il contatore di dosi rivolto verso il boccaglio.

4. Riporre il coperchio nei propri binari di scivolamento partendo dall'alto e spingere completamente giù verso il tasto di dosaggio fino a che torna a posto con uno scatto. La cartuccia può essere lasciata nel Novolizer fino a che è esaurita o fino a 6 mesi dopo il suo inserimento.

5. Quando possibile, sedersi o stare in piedi durante l'inalazione. Utilizzare il Novolizer tenendolo sempre in posizione orizzontale. Come prima cosa togliere la capsula protettiva.

6. Premere a fondo il bottone colorato di dosaggio. Si udirà un sonoro doppio scatto e il colore della finestra di controllo (quella inferiore) cambierà dal rosso al verde. Quindi, rilasciare il bottone colorato di dosaggio. Il colore verde nella finestra indica che il Novolizer è pronto per l'uso.

7. Espirare il più a lungo possibile (ma non nell'inalatore per polvere).

8. Porre le labbra attorno al boccaglio. Aspirare la polvere con un respiro profondo. Durante questo respiro si deve udire un sonoro scatto indicante un'inalazione corretta. Trattenere il respiro per qualche secondo e quindi riprendere una respirazione normale.

9. Riporre la capsula protettiva sul boccaglio: la procedura di inalazione ora è completa.

Il numero che compare nella finestra superiore indica il numero di inalazioni restanti⁹⁰.

ElpenHaler

1. Aprire il contenitore, prendere una striscia e chiudere di nuovo.
2. Rimuovere completamente il coperchio dal boccaglio.
3. Sbloccare e premere il boccaglio all'indietro per rivelare la superficie di supporto.
4. Tenere la striscia con la sua superficie lucida verso l'alto.
5. Mettere la striscia sul punto d'attacco della superficie. Applicando una leggera pressione, assicuratevi che la striscia sia saldamente fissata al punto di attacco. Il doppio-blister si inserisce nelle cavità della superficie, e le guide assicureranno che la striscia sia nella posizione giusta.
6. Chiudere il boccaglio e tirare via la parte sporgente della striscia. La dose è ora pronta per essere inalata.
7. Tenere il dispositivo lontano dalla bocca. Espirare completamente. Fare attenzione a non espirare sul boccaglio del dispositivo.
8. Portare Elpenhaler alla bocca e tenere le labbra strette attorno al boccaglio. Inspirare lentamente e profondamente dalla bocca (non dal naso) fino a quando i polmoni sono pieni.
9. Tenere il respiro per circa 5 secondi o fino a quando si riesce a farlo senza problemi e allo stesso tempo rimuovere il dispositivo dalla bocca.
10. Espirare e continuare a respirare normalmente.
11. Aprire il boccaglio. Si noterà che tutta la polvere è stata inalata e che i due blister sono vuoti.
12. Rimuovere la striscia vuota e procedere alla fase C.
13. Chiudere il boccaglio e rimettere il coperchio di protezione⁹⁰.



Ellipta

1. Aprire il coperchio quando si è pronti a prendere una dose. Non agitare l'inalatore.
2. Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un 'click'. Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma. Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il 'click', l'inalatore non rilascerà il medicinale.



3. Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile. Non espirare nell'inalatore. Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso. Non ostruire le prese d'aria con le dita. Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente. Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3–4 secondi).
4. Rimuovere l'inalatore dalla bocca. Espirare lentamente e delicatamente. Non ostruire le prese d'aria con le dita.
5. Chiudere l'inalatore e risciacquare la bocca.

Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata. Ogni volta che viene aperto si prepara una dose di medicinale⁹⁰.

Confronto delle Caratteristiche dei Principali Inalatori di Polvere Secca (DPI) ed Inalatori Predosati (pMDI) in Commercio in Italia per il Trattamento della BPCO

Tabella 18. Principali Inalatori di Polvere Secca (DPI) ed Inalatori Predosati (pMDI) in Commercio in Italia per il Trattamento della BPCO

Principio attivo	Nome commerciale	Forma farmaceutica	Tipo di dispositivo
Salbutamolo	Ventmax ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Pulvinal
	Broncovaleas ® Salbutamolo Sandoz ® Ventolin ®	Sospensione pressurizzata per inalazione	Spray
Terbutalina	Bricanyl Turbohaler ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Turbohaler
Fenoterolo	Dosberotec ®	Soluzione pressurizzata per inalazione	Spray
Salmeterolo	Arial Diskus ® Serevent Diskus ® Salmeterol Diskus ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Diskus
	Arial ® Serevent ® Salmeterol ®	Sospensione pressurizzata per inalazione	Spray
Formoterolo	Atimos ® Eolus® Foradil® Liferol®	Soluzione pressurizzata per inalazione	Spray

Principio attivo	Nome commerciale	Forma farmaceutica	Tipo di dispositivo
	Evervent® Foradil Poly® Formoterolo EG® Forotan® Fortasin® Levovent® Kurovent®	Polvere per inalazione (Inalatore monodose-capsule)	Aerolizer
	Formoterolo Viatris®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Novolizer
	Oxis Turbohaler ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Turbohaler
Indacaterolo	Hirobriz Breezhaler ® Onbrez Breezhaler ®	Polvere per inalazione (Inalatore monodose-capsule)	Breezhaler
Olodaterolo	Striverdi Respimat ®	Soluzione per inalazione	Respimat
Ipratropio	Atem ® Ipraxa ®	Soluzione per nebulizzazione	Nebulizzatore
Oxitropio	Oxivent ®	Soluzione per nebulizzazione	Nebulizzatore
Tiotropio	Spiriva HandiHaler ®	Polvere per inalazione (Inalatore monodose-capsule)	HandiHaler
	Spiriva Respimat ®	Soluzione per inalazione	Respimat
Aclidinio	Bretaris Genuair ® Eklira Genuair ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Genuair
Glicopirronio	Seebri Breezhaler ® Tobranor Breezhaler ®	Polvere per inalazione (Inalatore monodose-capsule)	Breezhaler
Beclometasone	Becotide ® Clenil ®	Soluzione pressurizzata per inalazione	Spray
	Clenil Jet ®	Soluzione pressurizzata per inalazione	Jet
	Clenil Aer ® Prontinal ®	Sospensione per nebulizzazione	Nebulizzatore
	Clenil Polv ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Pulvinal

Principio attivo	Nome commerciale	Forma farmaceutica	Tipo di dispositivo
Flunisolide	Lunibron ®	Soluzione per nebulizzazione	Nebulizzatore
Fluticasone	Flixotide Diskus ® Fluspiral Diskus ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Diskus
	Flixotide Inal ® Fluspiral Inal ®	Sospensione pressurizzata per inalazione	Spray
	Flixotide ® Fluspiral ®	Sospensione per nebulizzazione	Nebulizzatore
Fenoterolo/ipratropio	Duovent UDV ®	Soluzione per nebulizzazione	Nebulizzatore
	Duovent ®	Soluzione pressurizzata per inalazione	Spray
Salbutamolo/ipratropio	Almeida ® Biwind ® Breva ® Inasal ® Ipramol ® Naos ® Salbutamolo IPR EG ® Sosaria ®	Soluzione per nebulizzazione	Nebulizzatore
Indacaterolo/glicopirronio	Ultibro Breezhaler ® Xoterna Breezhaler ®	Polvere per inalazione (Inalatore monodose-capsule)	Breezhaler
Beclometasone/salbutamolo	Clenil Comp Aer ®	Sospensione per nebulizzazione	Nebulizzatore
	Clenil Comp Aer ®	Sospensione pressurizzata per inalazione	Jet
Salbutamolo/flunisolide	Plenaer ®	Soluzione per nebulizzazione	Nebulizzatore
Salmeterolo/fluticasone	Aliflus Diskus ® Seretide Diskus ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Diskus
	Rolenium ®	Polvere per inalazione (Inalatore monodose-capsule)	Elpenhaler
Budesonide/formoterolo	Assieme ® Sinestic ® Symbicort ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Turbohaler
Vilanterolo/fluticasone	Relvar Ell ® Revinty Ell ®	Polvere per inalazione (Inalatore multidose)	Ellipta

Esiste una vasta gamma di dispositivi DPI disponibili sul mercato, che erogano dosi singole o multiple, e sono respiro attivati o azionati meccanicamente; tuttavia, lo sviluppo di nuovi dispositivi con nuovi designs continua perché la progettazione di un dispositivo influisce sul suo rendimento. La sfida consiste nel combinare adatte formulazioni in polvere con design di DPI che generano piccole particelle di aerosol⁹¹.

Sulla base della loro progettazione, i devices DPI possono essere attualmente classificati in tre grandi categorie: prima generazione, DPI monodose; seconda generazione, DPIs a dose multipla e terza generazione di DPI, noto anche come DPI 'attivo' o servoassistito. La prima generazione, come ad esempio Handihaler® (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germania) e Breezhaler® (Novartis Pharma, Basilea, Svizzera), sono, dispositivi monodose attivati dal respiro, in cui una capsula di polvere è perforata nel dispositivo attraverso aghi fissati a bottoni a pressione; con questi inalatori, il rilascio del farmaco è influenzato dalla granulometria e dalla disgregazione di agglomerati di farmaco carrier o da miscele rilasciate dal flusso inspiratorio del paziente. Parte dei DPI di nuova concezione o dei devices esistenti utilizzati per nuove formulazioni in polvere sono ancora DPI a bassa resistenza basati su capsula. Questo ha lo svantaggio che le proprietà della polvere devono essere ottimizzate per quanto riguarda sia lo svuotamento della capsula che la buona dispersione. Inoltre, la bassa resistenza dei DPI basati su capsula porterà a flussi molto elevati, che sono il costo di una deposizione più centrale del farmaco nei polmoni⁹¹. La seconda generazione di DPI rientrano in due categorie principali: dispositivi DPI multidose, vale a dire che misurano la dose da soli da un serbatoio di polvere, o dispositivi DPI multi-unità, cioè che dispensano dosi individuali che sono pre-dosate in blister, dischi, tubi e strisce da parte del fabbricante. Turbuhaler® (AstraZeneca, Södertälje, Svezia) e Diskus® (GlaxoSmithKline) sono, rispettivamente, rappresentanti della categoria precedente e di quest'ultima, anche se sono attualmente in fase di sviluppo molti altri design differenti. Tutti questi DPI hanno alcuni componenti essenziali incorporati nel dispositivo, come il contenitore del farmaco, la presa d'aria, il vano di disgregazione e il boccaglio. La progettazione dei DPI è sviluppata in modo tale che il dispositivo dovrebbe indurre turbolenza sufficiente e collisioni particella-particella di particelle di farmaco staccate dalla superficie del carrier (miscele interattive) o particelle disgregate da grandi agglomerati di solo farmaco. Il rilascio di farmaco ai polmoni con questi inalatori varia fra il 12 e il 40% della dose emessa. I DPI di seconda generazione, sviluppati più recentemente, che sono disponibili in commercio sono per esempio Ellipta® (GlaxoSmithKline) e Genuair® (Almirall SA, Barcelona, Spagna). Ellipta è stato sviluppato per fornire la nuova combinazione di corticosteroide inalatorio fluticasone furoato in combinazione con il nuovo broncodilatatore a lunga durata d'azione β -adrenergico vilanterolo come terapia di mantenimento per via

inalatoria una volta al giorno per l'asma e la BPCO. Questo dispositivo è un DPI multidose con una semplice procedura operativa in tre step: aprire il coperchio, inspirare dal boccaglio e chiudere il coperchio. Ellipta è un DPI multi-unità che comprende un contatore di dosi; un recente studio esplorativo ha mostrato che varie caratteristiche di Ellipta, come facilità d'uso e semplicità di funzionamento, visibilità e facilità di interpretazione del contatore di dosi, feeling e forma del boccaglio per l'inalazione, e design ergonomico, vengono visti in modo positivo dai pazienti con asma e BPCO. Decisamente, Ellipta è stato preferito agli altri inalatori da parte dei partecipanti all'intervista affetti da asma e BPCO. Genuair è un nuovo DPI multidose progettato per rilasciare acilidinio bromuro, broncodilatatore anti-muscarinico a lunga durata d'azione, da una cartuccia non rimovibile. Il design dell'inalatore comprende il feedback acustico e visivo per assicurare i pazienti di aver preso il loro farmaco correttamente, un indicatore della dose e un meccanismo di blocco per impedire l'uso dell'inalatore vuoto. L'inalatore ha resistenza media al flusso d'aria e utilizza un sistema di dispersione ottimizzato per garantire un efficace disgregazione della polvere per inalazione. Studi in vitro hanno dimostrato che l'inalatore offre una qualità riproducibile dell'aerosol aerodinamico ed è affidabile in diverse condizioni di stress termico e meccanico. Ulteriori studi in vitro hanno dimostrato che la dose totale emessa e la dose di particelle fini sono entrambi coerenti su un range di flusso di inalazione di 45-95 l/min, oltre ad essere indipendente dal volume di inalazione e dalle condizioni di stoccaggio. In soggetti sani, il rilascio di 200 mg di acilidinio bromuro tramite inalatore raggiunge elevata deposizione polmonare (circa il 30% della dose erogata). L'elevata deposizione polmonare osservata in questo studio è coerente con la dose elevata di particelle fini generate dall'inalatore in vitro. Un altro studio ha dimostrato che i pazienti con BPCO da moderata a grave possono generare un flusso d'aria inspiratorio sufficiente attraverso l'inalatore per respirare in modo affidabile la dose completa e ripristinare l'inalatore⁹¹. La terza e più recente generazione di DPI sono i dispositivi 'attivi', servoassistiti, che incorporano ventole guidate da batterie e cristalli piezoelettrici vibranti (ad esempio MicroDose[®], MicroDose Therapeutx, Monmouth Junction, NJ, USA), non ancora in commercio in Italia, per disperdere il farmaco dalla formulazione, riducendo così la necessità per il paziente di generare un alto tasso di flusso inspiratorio, un vantaggio particolare per i pazienti con funzionalità polmonare compromessa. A causa della presenza di una fonte di energia, i dispositivi DPI attivi consentono una precisione di dosaggio indipendente dalla forza respiratoria e una produzione di aerosol riproducibile. Studi in vitro hanno dimostrato che i DPI attivi sono in grado di produrre aerosol caratterizzati da valori di frazione di particelle fini nel range di 50-70%. Questi dispositivi sono ovviamente più sofisticati degli inalatori a polvere secca passivi e sono

dispositivi relativamente costosi per la terapia di asma e BPCO, ma potrebbero svolgere un ruolo futuro nello sviluppo di altri farmaci, come peptidi o proteine⁹¹.

Conclusioni

Molti farmaci respiratori per via inalatoria impiegati nel trattamento della BPCO vengono immessi in commercio in associazione fissa con un determinato device; in questi medicinali il device ha funzione ancillare rispetto al principio attivo; pertanto il binomio farmaco-dispositivo viene autorizzato da AIFA all'immissione in commercio come farmaco.

Per alcuni prodotti farmaceutici è difficile individuare quale sia la normativa di riferimento. Questi prodotti sono detti "BORDERLINE" e possono avere, oltre ad un'attività meccanica, anche quella biologica o farmacologica. Per quanto riguarda i prodotti combinati nei quali Dispositivo Medico e Medicinale sono integralmente uniti, la normativa di riferimento comprende sia il D.Lgs. 219/2006 che il D.Lgs.46/97 art. 2 comma 1. La Normativa sui DM non è applicata completamente; il DM non è marcato CE e non c'è obbligo di consultazione dell'Autorità Competente o dell'Organismo Notificato in merito al rispetto dei requisiti essenziali del DM.

Per quanto riguarda questo tipo di farmaci, la brevettazione del device segue un percorso a parte rispetto a quella del principio attivo.

Il decreto legge 347/2001 ha disposto che, ai fini della tutela brevettuale, sono considerati validi solo i brevetti sul principio attivo. Nel caso in cui decada la tutela brevettuale di un principio attivo appartenente a questa categoria farmacoterapeutica, se la copertura brevettuale del device non è decaduta, il principio attivo in questione non potrà essere commercializzato (salvo licenza, vendita, usufrutto, pegno, joint venture o altre alleanze strategiche da parte della ditta titolare del brevetto del dispositivo) in combinazione con quel determinato device. Nonostante questa "limitazione" il principio attivo per il quale il brevetto risulta essere scaduto potrà essere commercializzato in associazione con un device diverso ed, eventualmente, inserito nella lista di trasparenza, disponibile sul sito AIFA, che includerà i prodotti originator e generici corrispondenti che risultano sostituibili tra loro (es. Formoterolo polvere per inalazione 60 dosi 12mcg).

Quindi, il device riveste un ruolo molto importante nella valutazione che AIFA effettua al fine dell'eventuale inserimento del medicinale nelle liste di trasparenza; infatti in corso di valutazione viene preso in considerazione anche il dispositivo di erogazione. Pertanto, un device diverso può comportare il mancato inserimento da parte di AIFA di questi medicinali nelle liste di trasparenza anche se il farmaco si affianca, per tipologia di composizione ed

indicazioni, ad altri medicinali già disponibili nel mercato italiano; negando la sostituibilità di tali farmaci (es. Rolenium Elpenhaler vs Seretide Diskus/Aliflus Diskus).

Inoltre, è importante sottolineare che un impiego tecnicamente non corretto di questi farmaci espone i pazienti ad un trattamento di efficacia inferiore e rappresenta un rilevante carico di spesa per il SSN per lo spreco del principio attivo contenuto nel dispositivo.

L'attivazione di percorsi formativi dei professionisti e azioni capillari di informazione indipendente da parte delle ASL potrebbero essere sostenute da una riduzione dello spreco di tali farmaci dovuto ad un utilizzo scorretto.

È indispensabile che le Aziende Sanitarie Locali attivino azioni di monitoraggio prescrittivo e di informazione sul corretto impiego di questi farmaci, attraverso percorsi formativi condivisi tra medici specialisti e medici territoriali.

Un contributo di rilievo può derivare dalla condivisione con i medici prescrittori dei risultati di indagini conoscitive sull'uso dei farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie e dall'adozione di interventi mirati a ridurre il livello di utilizzi impropri.

Il Dipartimento del Farmaco della ASL 5 di Pisa ha da tempo intrapreso una serie di interventi indirizzati a soggetti diversi (Responsabili di Zona/distretto, MMG/PLS, Specialisti dipendenti e convenzionati, utenti) volte ad assicurare una maggiore appropriatezza della prescrizione farmaceutica; per questi nuovi tipi di farmaci che presentano una “doppia natura” è importante attivare percorsi formativi rivolti, sia ai sanitari che ai pazienti, per quanto riguarda l'utilizzo dei dispositivi di erogazione.

Le iniziative già in atto nella ASL 5 di Pisa sono:

- Progettazione ed attivazione di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale per il paziente affetto da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO);
- Realizzazione di cicli di AUDIT per i Medici di Medicina Generale delle varie Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) con l'obiettivo di migliorare la qualità assistenziale nei processi di reclutamento, diagnosi e trattamento dei pazienti affetti da BPCO;
- Invio a MMG/PLS e specialisti della Newsletter del dipartimento del farmaco. Di fronte alle continue novità in ambito sanitario pare importante promuovere un programma di informazione/formazione continua ai medici preparando e inviando una Newsletter informativa, con cadenza trimestrale, a cura del Dipartimento del farmaco della ASL 5 di Pisa, che si propone di rispondere al bisogno di documentazione clinico-terapeutica-legislativa fornendo un'informazione indipendente, attendibile e facilmente trasferibile nella pratica quotidiana.

In conclusione, il ruolo del farmacista ospedaliero è profondamente mutato nel corso degli anni, con un aumento delle competenze corrispondente all'ampliamento delle frontiere della scienza farmacologica che ha spinto sempre più avanti la linea di confine delle terapie e della loro gestione. Terapie complesse e “tagliate” sul paziente, disegnano scenari nuovi in cui medico e farmacista ospedaliero sono sempre più spesso chiamati a lavorare fianco a fianco nell'individuazione dei medicinali più adeguati e del loro corretto impiego.

In questo contesto è importante focalizzare l'attenzione sui farmaci per il trattamento della BPCO, patologia che è causa del 50% delle morti per malattie respiratorie, che a loro volta costituiscono la terza causa di morte in Italia dopo le malattie cardiovascolari e il cancro. Il costo sanitario della patologia è altissimo, ciò impone un'attenta valutazione dello stato dell'arte della terapia farmacologica, fissato dalle Linee Guida Internazionali e dell'impiego corretto di farmaci tecnologicamente sempre più sofisticati.

Bibliografia

1. <http://www.ginasthma.org/>
2. <http://www.goldcopd.it/materiale/2014/GOLD%20slide%20set%20italy%202014.pdf>
3. Farmaci inalatori nella BPCO Pacchetto Informativo CeVEAS n. 8 - Maggio 2004
4. http://www.aslal.it/allegati/asma%20e%20bpco_1.pdf
5. http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_simg/2012/04_2012/8.pdf
6. P.Minghetti, M.Marchetti. Legislazione farmaceutica. Quinta edizione. Casa Editrice Ambrosiana
7. http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_farmaci_equivalenti_ott2010.php
8. I farmaci a brevetto scaduto. Perché promuoverne l'uso, la prescrizione e l'assunzione? Commissione del farmaco. Area Vasta Emilia Centrale. Servizio sanitario regionale Emilia-Romagna
9. http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_terapia_dermatologica_mag15.pdf
10. Anders Fuglsang, Ph.D. "The use and EU Regulatory Landscapes fo Locally Acting Generic/Hybrid Inhalation Products Intended for Treatment of Asthma and COPD". Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery. Pp. 243–247; Volume 25, Number 4, 2012.
11. "Guideline on the Investigation of Bioequivalence" EMA, Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr
12. "Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIPs) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents" EMA, Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1
13. Americo Cicchetti, Filippo Elvino Leone, Daniele Mascia. Ricerca scientifica e trasferimento tecnologico. Generazione, valorizzazione e sfruttamento della conoscenza nel settore biomedico. Editore FrancoAngeli 1° edizione 2007
14. http://www.camera.it/leg17/561?appro=app_farmaci
15. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_paginearee_966_listafile_itemname_19_file.pdf
16. <http://www.afiscientifica.it/all/BORDES-PICARD%20SESSIONE%20VI.pdf>
17. <http://www.ondrugdelivery.com/publications/Pulmonary%20Nasal%20November%202012/Plastiape.pdf>
18. <http://ufficiobrevetti.it/guide/brevetti/>
19. <http://www.uibm.gov.it/index.php/brevetti/brevettare-all-estero>
20. <https://it.wikipedia.org/wiki/Brevetto>

21. Hess DR, Myers TR, Rau JL. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. American Association for Respiratory Care, Dallas, Texas 2005.
22. Rau JL Jr. Respiratory care pharmacology. St. Louis: Mosby; 2002.
23. Newman S, Hollingworth A, AR C. Effect of different modes of inhalation on drug delivery from a dry powder inhaler. *Int J Pharm* 1994; 102:127-132.
24. Newman SP, Pavia D, Moren F, et al. Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981; 36(1):52-55.
25. Newman SP, Woodman G, Clarke SW, Sackner MA. Effect of InspirEase on the deposition of metered-dose aerosols in the human respiratory tract. *Chest* 1986; 89(4):551-556.
26. Lewis RA, Fleming JS. Fractional deposition from a jet nebulizer: how it differs from a metered-dose inhaler. *Br J Dis Chest* 1985; 79(4):361-367.
27. Fink JB. Humidity and aerosol therapy. In: Mosby's respiratory care equipment. St. Louis MO: Mosby-Elsevier Inc; 2010:91-140.
28. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127(1):335-371.
29. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J Aerosol Med* 2005; 18(4):379-385.
30. Geller DE. New liquid aerosol generation devices: systems that force pressurized liquids through nozzles. *Respir Care* 2002; 47(12):1392-1404.
31. Dulfano MJ, Glass P. The bronchodilator effects of terbutaline: route of administration and patterns of response. *Ann Allergy* 1976; 37(5):357-366.
32. Dennis JH. Standardization issues: in vitro assessment of nebulizer performance. *Respir Care* 2002; 47(12):1445-1458.
33. Hess D, Fisher D, Williams P, et al. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996; 110(2):498-505.
34. Dennis JH. A review of issues relating to nebulizer standards. *J Aerosol Med* 1998; 11(Suppl 1):S73-S79.
35. Welch MJ. Nebulization therapy for asthma: a practical guide for the busy pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47(8):744-756.
36. Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Ahrens RC. Disposable jet nebulizers. How reliable are they? *Chest* 1992; 101(2):316-319.

37. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004; 49(2):174-179.
38. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD001115.
39. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care* 2005; 50(9):1177-1190.
40. Gross G, Cohen RM, Guy H. Efficacy response of inhaled HFA-albuterol delivered via the breath-actuated Autohaler inhalation device is comparable to dose in patients with asthma. *J Asthma* 2003; 40(5):487-495.
41. Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991; 46(10):712-716.
42. Everard ML, Devadason SG, Summers QA, Le Souef PN. Factors affecting total and “respirable” dose delivered by a salbutamol metered dose inhaler. *Thorax* 1995; 50(7):746-749.
43. Gardenhire DS. Airway pharmacology. In: Egan’s fundamentals of respiratory care. St Louis MO: Mosby Elsevier; 2009:667-692.
44. Niven RW, Kacmarek RM, Brain JD, Peterfreund RA. Small bore nozzle extensions to improve the delivery efficiency of drugs from metered dose inhalers: laboratory evaluation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(6 Pt 1):1590-1594.
45. Pedersen S. The importance of a pause between the inhalation of two puffs of terbutaline from a pressurized aerosol with a tube spacer. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77(3):505-509.
46. Pedersen S, Steffensen G. Simplification of inhalation therapy in asthmatic children. A comparison of two regimes. *Allergy* 1986; 41(4):296-301.
47. Fink JB. Aerosol drug therapy. In: Egan’s fundamentals of respiratory care. St Louis MO: Mosby Elsevier; 2009:801-842.
48. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981; 80(6 Suppl):911-915.
49. Lawford P, McKenzie. Pressurized bronchodilator aerosol technique: influence of breath-holding time and relationship of inhaler to the mouth. *Br J Dis Chest* 1982; 76(3):229-233.
50. Thomas P, Williams T, Reilly PA, Bradley D. Modifying delivery technique of fenoterol from a metered dose inhaler. *Ann Allergy* 1984; 52(4):279-281.
51. Unzeitig JC, Richards W, Church JA. Administration of metered-dose inhalers: comparison of open- and closedmouth techniques in childhood asthmatics. *Ann Allergy* 1983; 51(6):571-573.

52. Chhabra SK. A comparison of “closed” and “open” mouth techniques of inhalation of a salbutamol metered-dose inhaler. *J Asthma* 1994; 31(2):123-125.
53. Newman S, Clark A. Inhalation techniques with aerosol bronchodilators. Does it matter? *Pract Cardiol* 1983; 9:157-164.
54. Holt S, Holt A, Weatherall M, et al. Metered dose inhalers: a need for dose counters. *Respirology* 2005; 10(1):105-106.
55. Ogren R, Baldwin J, Simon R. How patients determine when to replace their metered dose inhalers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75(6 Pt 1):485-489.
56. Rubin BK, Durotoye L. How do patients determine that their metered-dose inhaler is empty? *Chest* 2004; 126(4):1134-1137.
57. Schultz RK. Drug delivery characteristics of metered-dose inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(2):284-287.
58. Cain WT, Oppenheimer JJ. The misconception of using floating patterns as an accurate means of measuring the contents of metered-dose inhaler devices. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(5):417-419.
59. Brock TP, Wessell AM, Williams DM, Donohue JF. Accuracy of float testing for metered-dose inhaler canisters. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002; 42(4):582-586.
60. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: integration of dose-counting mechanisms into MDI drug products. Rockville MD, 2003.
61. http://www.irccouncil.org/newsite/members/aerosol_delivery_it.pdf
62. Fink JB, Rubin BK. Aerosol and medication administration. In: Czerviske MP, Barnhart SL, editors. *Perinatal and pediatric respiratory care*. St Louis MO: Elsevier Science; 2003.
63. Everard ML. Aerosol delivery to children. *Pediatr Ann* 2006; 35(9):630-636.
64. Everard ML. Inhalation therapy for infants. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55(7):869-878.
65. Ahrens RC. The role of the MDI and DPI in pediatric patients: “Children are not just miniature adults”. *Respir Care* 2005; 50(10):1323-1328.
66. Pongracic JA. Asthma delivery devices: age-appropriate use. *Pediatr Ann* 2003; 32(1):50-54.
67. Boe J, Dennis JH, O’Driscoll BR, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18(1):228-242.
68. Rubin BK, Fink JB. Optimizing aerosol delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respir Care* 2005; 50(9):1191-1200.
69. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008; 53(6):699-723.

70. Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care* 2006; 51(2):158-172.
71. Rubin BK. Nebulizer therapy for children: the device-patient interface. *Respir Care* 2002; 47(11):1314-1319.
72. Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. *Respir Care* 2005; 50(10):1313-1321.
73. Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, et al. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med* 1996; 156(9):984-988.
74. Allen SC, Ragab S. Ability to learn inhaler technique in relation to cognitive scores and tests of praxis in old age. *Postgrad Med J* 2002; 78(915):37-39.
75. McFadden ER Jr. Improper patient techniques with metered-dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(2):278-283.
76. Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care* 2005; 50(10):1304-1312.
77. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005; 50(10):1360-1375.
78. Lewis RM, Fink JB. Promoting adherence to inhaled therapy: building partnerships through patient education. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7(2):277-301, vi.
79. Fink JB. Inhalers in asthma management: is demonstration the key to compliance? *Respir Care* 2005; 50(5):598-600.
80. van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999; 14(5):1034-1037.
81. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care* 2005; 50(3):367-382.
82. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with metaanalysis. *J Pediatr* 2004; 145(2):172-177.
83. Meadows-Oliver M, Banasiak NC. Asthma medication delivery devices. *J Pediatr Health Care* 2005; 19(2):121-123.
84. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, et al. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(6 Pt 1):1051-1057.
85. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care* 2005; 50(10):1346-1359.
86. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(5):439-446.

87. McFadden ER Jr. Improper patient techniques with metered-dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(2):278-283.
88. Rubin BK. What does it mean when a patient says, “my asthma medication is not working?” *Chest* 2004; 126(3):972-981.
89. Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, et al. Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax* 1996; 51(10):985-988.
90. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>
91. Lavorini F, Fontana GA, Usmani OS. New Inhaler Devices – The Good, the Bad and the Ugly. *Respiration*. 2014;88(1):3-15.